
Aus dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Geschäftsführender Direktor Prof. Dr. Alon Chen

*Die Wirkung von Ghrelin, Koffein, Methylphenidat und Modafinil
als kognitive Enhancer*

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Matthias Emanuel Tonon

aus

Traunstein

Jahr 2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Axel Steiger

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Adrian Danek

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. rer. nat. Martin Dresler

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 23.05.2019

Die Wirkung von Ghrelin, Koffein, Methylphenidat und Modafinil als kognitive Enhancer

Matthias Emanuel Tonon aus Traunstein

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	7
1.1. NEURODEGENERATION UND DIE ANHALTENDE SUCHE NACH KOGNITIVEN ENHANCERN	7
1.2. GHRELIN UND KOGNITION	10
1.3. KOFFEIN UND KOGNITION	12
1.4. METHYLPHENIDAT (MPH) UND KOGNITION	13
1.5. MODAFINIL UND KOGNITION	15
1.6. ZIELE UND AUSSICHTEN DIESER DISSERTATION	17
2. MATERIAL UND METHODEN.....	18
2.1. ALLGEMEINES STUDIENDESIGN	18
2.2. SPEZIFIKA DER STUDIENDESIGNS	19
2.3. SCREENING	21
2.4. PROZEDERE, ABLAUF UND STUDIENPROTOKOLL.....	23
2.4.1. STIMULANZIENSTUDIE (KOFFEIN, MPH UND MODAFINIL) – CHARITÉ BERLIN	23
2.4.2. GHREEN (GHRELIN) – MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE MÜNCHEN	24
2.5. UNERWÜNSCHTE WIRKUNGEN DER TESTSUBSTANZEN	28
2.6. KOGNITIVE TESTUNG	28
2.7. STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	31
2.7.1. STIMULANZIENSTUDIE (KOFFEIN, MPH UND MODAFINIL) – KLINIK FÜR PSYCHIATRIE UND PSYCHOTHERAPIE DER CHARITÉ BERLIN	31
2.7.2. GHREEN (GHRELIN) – MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE MÜNCHEN	32
3. ERGEBNISSE	34
3.1. ERGEBNISSE UNTER EINFLUSS VON KOFFEIN.....	34
3.2. ERGEBNISSE UNTER EINFLUSS VON METHYLPHENIDAT	37
3.3. ERGEBNISSE UNTER EINFLUSS VON MODAFINIL	40
3.4. ERGEBNISSE UNTER EINFLUSS VON GHRELIN	43
4. DISKUSSION.....	49
4.1. BOCHUMER MATRIZENTEST (BOMAT).....	51
4.2. ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST (ZVT)	52
4.3. BACK-SPAN-TEST / REVERSE DIGIT SPAN	53
4.4. ALTERNATIVE USES TEST	54
4.5. PSYCHOMOTORISCHER VIGILANZ TEST (PVT)	55
4.6. LERN- UND GEDÄCHTNISAUFGABEN.....	57
4.7. ZUSAMMENFASSUNG: DIE VIER POTENTIELLEN CÉS IM PROFIL	62
4.7.1. KOFFEIN.....	62
4.7.2. METHYLPHENIDAT	64
4.7.3. MODAFINIL	66
4.7.4. GHRELIN	69

4.7.5. FAZIT: ABSCHLIEBENDE BEWERTUNG DER STUDIENERGEBNISSE	70
<u>5. STÄRKEN & LIMITIERUNGEN DER STUDIENERGEBNISSE SOWIE AUSBLICK....</u>	<u>72</u>
5.1 STÄRKEN	72
5.2 LIMITIERUNGEN.....	73
5.3 AUSBLICK UND EMPFEHLUNGEN FÜR ZUKÜNFTIGE FORSCHUNG	75
<u>6. EXKURS: ETHISCHE ASPEKTE DER CE-FORSCHUNG</u>	<u>79</u>
<u>7. ZUSAMMENFASSUNG</u>	<u>84</u>
<u>8. DANKSAGUNG</u>	<u>87</u>
<u>9. ANHANG.....</u>	<u>88</u>
<u>10. LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	<u>93</u>

Abkürzungsverzeichnis

CE	Cognitive Enhancer
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
ADHS	Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem
GABA	Gamma-Amino-Butter-Säure (Acid)
AMPA	Aminomethylphosphonsäure (Acid)
ACh	Acetylcholin
GHR	Ghrelin
GH(S)	Growth hormone(-secretagogue)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
LTP	Long-term-potential / Langzeit-Potenzierung
CAF	Koffein (engl. Caffein)
cAMP	cyclisches Adenosinmonophosphat
MPH	Methylphenidat
DA(T)	Dopamin(-Transporter)
F-DOPA-PET	Fluoro-Dopa-Positronenemissionstomographie
MOD	Modafinil
SPECT	Single-Photon-Emission-Computertomographie
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
SD	Standardabweichung (engl. Standard deviation)
BMI	Body-Mass-Index
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure (Acid)
BOMAT	Bochumer Matrizentest
ZVT	Zahlenverbindungstest
PVT	Psychomotorischer Vigilanz Test
RDS	Reverse Digit Span (auch Back Span Test genannt)
MQ	Moralischer Questionnaire
ANOVA	Analysis of Variance (statistische Varianzanalyse)
Aß	Amyloid-Beta (path. Protein-Ablagerung bei Alzheimer-Demenz)
GOAT	Ghrelin-O-Acyl-Transferase
VAS	Visuelle Analogskala
CREB	cAMP response-element binding protein

1. Einleitung

1.1. Neurodegeneration und die anhaltende Suche nach kognitiven Enhancern

Im Jahr 2015 erreichte die durchschnittliche Lebenserwartung für ein Neugeborenes 80,7 Jahre. Fünfzehn Jahre zuvor, im Jahr 2000, lag diese noch bei 77,8 Jahren, und diese Entwicklung wird sich auch in Zukunft kontinuierlich fortsetzen (Statistisches Bundesamt, 2017). Mit anderen Worten, unser hoher Lebensstandard, weit-entwickeltes und etabliertes Gesundheitssystem in Kombination mit steten Fortschritten der modernen Medizin erlaubt es der heutigen Generation, deutlich älter zu werden als etwa vor 30 oder 40 Jahren. Allerdings bringt dieser demographische Wandel auch neue Herausforderungen für unsere Gesellschaft mit sich, aus medizinischer Sicht allen voran eine zukünftig noch prekärere Pflegesituation sowie eine erhebliche Zunahme an Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen wie beispielsweise Alzheimer-Demenz (Birg, 2004; Boecking et al., 2012). Allein im Bundesland Mecklenburg-Vorpommern zeichnet sich seit 2005 über den Zeitraum von 15 Jahren eine Zunahme der Prävalenz von Demenz um 91 Prozent ab (Siewert et al., 2010). Auf dieser Grundlage ist es kein Wunder, dass die Forschung an neurodegenerativen Erkrankungen und Möglichkeiten, diese zu verhindern, innerhalb der letzten 20 Jahre zu einem der Wichtigsten und am stärksten untersuchten Forschungsfelder geworden ist, zumal neurodegenerative Veränderungen des Gehirns einen natürlichen Prozess kognitiven Abbaus darstellen, der unmittelbar mit hohem Lebensalter korreliert (Jellinger, 2003; Ward et al., 2015). Da diese neurodegenerativen Prozesse klassischerweise Hand in Hand mit progredienten kognitiven Defiziten im Bereich Gedächtnis, räumliche Orientierung, Logik, exekutive Funktionen und Abstraktion gehen, wurden im Rahmen dieser Dissertation als Grundlage der kognitiven Testung eben diese Domänen ausgewählt und in Form einer Testbatterie getestet. Ausgehend von einem grundlegenden Verständnis neurodegenerativer Prozesse und der Einsicht, dass diese bereits heute eine massive Herausforderung für unsere kontinuierlich überalternde Gesellschaft darstellt, wird klar, dass ein existenzieller Bedarf nach einem Gegenmittel besteht, das imstande ist, den neurodegenerativen Verfall kognitiver Funktionen zu verhindern, aufzuhalten oder zumindest zu verlangsamen (Forman et al., 2004; Wyss-Coray, 2016). Dementsprechend konzentriert sich die aktuelle Forschung auf eine breitgefächerte, sehr heterogene Gruppe an Substanzen – körpereigene und synthetische Signalstoffe – von denen erwartet bzw. für die die Hoffnung gehegt wird, dass sie einen positiven Effekt auf kognitive Funktionen ausüben, in der Forschung allgemein als *Cognitive Enhancers (CEs)*, *Neuroenhancers* oder Nootropika bezeichnet (Jones et al., 2007; Frenguelli, 2013; Froestl et al., 2014a, 2014b).

Obwohl die Gruppe möglicher CEs auf den ersten Blick sehr uneinheitlich scheint, kann man sie grob in vier Unterklassen einteilen:

Erstens, bereits etablierte Medikamente, welche ursprünglich zur Therapie neurologischer und/oder psychiatrischer Erkrankungen wie Morbus Parkinson, Alzheimer-Demenz, ADHS und Narkolepsie entwickelt wurden und jetzt in der Diskussion stehen, ob sie eventuell bei gesunden Personen eine allgemein prokognitive Wirkung entfalten können.

Zweitens, bereits bekannte Substanzen wie Nikotin, Glucose und Koffein, welche frei verkäuflich sind, fast flächendeckend im Alltag konsumiert werden und denen eine potentielle Wirkung als CEs unterstellt wird.

Drittens, körpereigene Signalstoffe wie Ghrelin und Oxytocin, welche im Verdacht stehen, über ihre bereits bekannten physiologischen Effekte im Bereich nicht-kognitiver Domänen hinaus, auch kognitive Funktionen positiv beeinflussen zu können.

Sowie viertens, synthetische, experimentelle Substanzen, welche vorrangig im Rahmen der Kognitionsforschung gezielt identifiziert und entwickelt werden, um kognitive Funktionen meist mittels einer veränderten Rezeptor-Interaktion im ZNS zu verbessern.

Aufgrund der Tatsache, dass die Medikamente der *ersten Gruppe* bereits seit Jahren in klinischem Gebrauch sind, ist diese Substanzklasse in der Vergangenheit umfangreich beforscht worden, sodass heute zwar bereits ein breites Spektrum an Forschungsergebnisse vorliegt, allerdings sind diese im Bereich Neuroenhancement in der Gesamtheit wenig eindeutig bzw. teils sogar widersprüchlicher Natur (Lanni et al., 2008; Repantis et al., 2010; Smith und Farah, 2011). Die wichtigsten und vielversprechendsten Vertreter dieser Gruppe sind wohl einerseits die sogenannten Antidementiva, von denen die meisten entweder über einen cholinergen Mechanismus (Donepezil, Galantamin) oder einen Glutamat-Antagonismus via NMDA-Rezeptoren (Memantin) wirken (Tricco et al., 2013; Wade et al., 2014; Veroniki et al., 2016). Beide Ansätze werden klinisch genutzt, um dem kognitiven Abbau bei Demenzpatienten entgegenzuwirken (DEGAM Leitlinie Demenzen, 2009; DGPPN und DGN, 2015). Andererseits Methylphenidat, ein amphetamin-ähnliches Molekül, besser bekannt unter seinem Handelsnamen Ritalin®, das primär bei ADHS-Patienten eingesetzt wird, um deren Konzentrationfähigkeit zu verbessern (Benkert, 2010), sowie Modafinil, ein in der Klinik etabliertes Medikament in der Therapie von Narkolepsie und bis vor kurzem noch einzelner anderer schlafbezogener Störungen wie beispielsweise der exzessiven Tagesschläfrigkeit, u.a. bei obstruktiver Schlafapnoe (European Medicines Agency (EMA), 2011).

Das *zweite Cluster* setzt sich hauptsächlich aus ubiquitär erhältlichen Molekülen wie Glucose, Nikotin und Koffein zusammen, Substanzen also, die im Alltag allgegenwärtig sind und von denen man schon länger weiß, dass sie mit dem Nervensystem des Menschen interagieren, die jedoch bis vor einigen Jahren noch nie systematisch auf explizit förderliche Effekte im Bereich Kognition hin untersucht wurden.

Im Zentrum des *dritten Clusters* körpereigener Substanzen stehen zum einen Oxytocin, ein in erster Linie wehenförderndes Hormon, welches zudem eine bedeutende Rolle in der Etablierung der emotionalen Bindung zwischen Mutter und Kind spielt, und für das dazu passend in den vergangenen Jahren im Rahmen mehrerer Studien ein allgemeiner Effekt auf soziale Kognition (v.a. bei Patienten mit psychiatrischen Erkrankungen) nachgewiesen werden konnte (Evans et al., 2014; Woolley et al., 2014; Mercedes Perez-Rodriguez et al., 2015). Zum anderen Ghrelin, ein physiologisch im menschlichen Körper vorkommendes Neuropeptid, das eine entscheidende Rolle im Zusammenhang von Energiehomöostase und Vermittlung des Hungergefühls spielt (Sato et al., 2012), darüberhinaus allerdings im Laufe der letzten Jahre ins Zentrum der Aufmerksamkeit der CE-Forschung gerückt ist, nachdem Studien an Tiermodellen (v.a. Nagetiere) nachweisen konnten, dass Ghrelin auch imstande ist, kognitive Fähigkeiten positiv zu beeinflussen – vielversprechende Ergebnisse, die immer noch darauf warten, systematisch und in ganzer Tiefe auf den Menschen übertragen und verifiziert zu werden (Andrews, 2011; Stoyanova, 2014).

Die *vierte Gruppe* umfasst experimentelle Substanzen im Sinne erst kürzlich identifizierter, entwickelter und untersuchter Moleküle und zeichnet sich vor allem dadurch aus, dass die beforschten Substanzen im Gegensatz zu den anderen beiden Untergruppen vom Wirkmechanismus her unmittelbar und fast exklusiv an bestimmten Orten und Bereichen im ZNS ansetzen, die direkt in kognitive Prozesse wie Lernen, Gedächtnisbildung und exekutive Funktionen involviert sind. Inverse GABA-Rezeptor-Agonisten, AMPA-Rezeptor-Modulatoren, nikotinerge Rezeptor-Agonisten und epigenetische Modulatoren von Transkriptionsprozessen gelten hier neben anderen als wichtigste Ansätze bzw. Kandidaten als mögliche CEs (Lanni et al., 2008; Fass et al., 2013; Froestl et al., 2013; Fond et al., 2015). Betrachtet man isoliert den Umstand, dass diese Moleküle gezielt so entwickelt und darauf ausgerichtet sind, als förderliche Faktoren unmittelbar in ein kognitions-assoziertes Setting wie neuronale Synapsen einzugreifen, scheint es verlockend, diese letzte Untergruppe als vielversprechendsten Ansatz in Richtung Neuroenhancement anzusehen. Allerdings ist es essentiell, hierbei anzufügen, dass sich diese neuen Substanzen aktuell noch zum absoluten Großteil in mehr oder weniger frühen experimentellen Phasen befinden und damit noch weit entfernt sind von einer Einführung in den klinischen Kontext und Alltag.

Im Rahmen dieser Dissertation werden vier Substanzen aus den ersten drei Clustern besprochen, analysiert und in ihrer Wirkung auf Kognition neben einander gestellt werden, nämlich Ghrelin, Methylphenidat, Modafinil und Koffein, welche anhand von zwei parallel durchgeführten Studien in München (Max-Planck-Institut für Psychiatrie) und Berlin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Charité, Campus Benjamin Franklin) auf ihre Auswirkungen im Bereich Kognition hin untersucht wurden. Zunächst ist es allerdings notwendig, einen genaueren Blick auf den zugrundeliegenden Forschungsstand dieser vier potentiellen CEs zu werfen, um spätere Ergebnisse und Erkenntnisse in einen fundierten Kontext setzen zu können.

1.2. Ghrelin und Kognition

Bei Ghrelin handelt es sich um ein Peptidhormon bestehend aus 28 Aminosäuren, welches vorrangig von endokrinen Parietalzellen im Magen produziert wird. Allerdings wurden im Laufe der Zeit verschiedene weitere Syntheseorte wie beispielsweise Pankreas, weitere Bereiche des Gastrointestinaltrakts sowie zentralnervöse Strukturen wie z.B. Teile des Hypothalamus (Nucleus arcuatus, ventromediale hypothalamische Kerngebiete, Paraventriculärer Nucleus) – dem höchsten Kontroll- und Steuerzentrum in Hinblick auf lebenswichtige vegetative und endokrinologische Prozesse wie Atmung, Kreislaufanpassung und Energiehaushalt – identifiziert (Olszewski et al., 2008; Stoyanova, 2014).

Als natürlicher Ligand des Growth-hormone-secretagogue-Rezeptors ist Ghrelin hauptsächlich für die Stimulierung der hypothalamischen GH-Bildung und die Regulation der Energiehomöostase zuständig, indem es Appetit gemeinsam mit einer erhöhten Nahrungsaufnahme ebenso wie eine beschleunigte Magenentleerung über einen ACh-vermittelten Mechanismus induziert. Demnach stellt Ghrelin im menschlichen Organismus das bisher einzige bekannte periphere, orexigene Peptid dar (Tschöp et al., 2000; Wren et al., 2001; Schmid et al., 2005; Sato et al., 2012). Interessanterweise sind die meisten GHS-Rezeptoren und damit Ghrelins klassischen Wirkorte nicht peripher, sondern hauptsächlich im ZNS lokalisiert, genauer gesagt im Hypothalamus, der Hypophyse und dem Hippocampus. Ein Umstand, der auf einen direkten Zusammenhang von peripherer Sekretion und dadurch ausgelösten zentralen Effekten hinweist. Es scheint also naheliegend, dass Ghrelin häufig als Bindeglied zwischen Bauch und Gehirn gesehen wird (Ferrini et al., 2009; Andrews, 2011; Zhao et al., 2014).

Als Ghrelin 1999 von Kojima et al. erstmals entdeckt und beschrieben wurde (Kojima et al., 1999), beschäftigte die Forschung sich zunächst ausschließlich mit dessen Rolle im Energiemetabolismus, was zur Folge hatte, dass Ghrelin als eine exklusive Substanz präsentiert wurde, die dem Körper in Situationen negativer Energiebilanz bzw. des Fastens ein Hungergefühl vermittelt. Und tatsächlich wird Ghrelin mit dem Ziel eines ausgeglichenen Energiehaushalts peripher von Zellen der Magenschleimhaut sezerniert, wenn unser Ernährungszustand niedrig ist, mit großer Wahrscheinlichkeit ausgelöst durch einen niedrigen Blutglukosespiegel. Ghrelin passiert daraufhin die Blut-Hirn-Schranke, bindet an zentrale GHS-Rezeptoren im Hypothalamus und führt dadurch zu einer Kaskade an hormonellen Interaktionen, u.a. mit Neuropeptid Y und Anti-Agouti-related peptide, welche in der Folge dem Körper Hunger signalisieren und letztlich die Nahrungsaufnahme stimulieren (Kirchner et al., 2012; Sato et al., 2012; Müller et al., 2015). Nach und nach ergaben sich jedoch Hinweise, dass dieser Effekt nur einen kleinen Teil von Ghrelins Wirkungsprofil ausmacht und Ghrelin darüberhinaus auch auf eine Vielzahl weiterer hormoneller Achsensysteme Einfluss nimmt. So interagiert Ghrelin beispielsweise mit der Hypophyse und stimuliert hierüber die Sekretion von GH, Prolaktin, ACTH und in der Folge auch Cortisol (Benso et al., 2013), während es die

Freisetzung von Insulin und Pankreatischem Polypeptid in Pankreaszellen inhibiert, was letztlich in einem erhöhten Blutglukosespiegel resultiert (Schmid et al., 2005; Wiedmer et al., 2007).

Spätestens mit der Erkenntnis, dass GHS-Rezeptoren auch in Hippocampus und Amygdala zu finden sind – zwei Hirnregionen, die in engem Zusammenhang zu kognitiven Funktionen wie Lernen, Gedächtnis und Emotionen stehen – nahm unter den Forschern die Vermutung Gestalt an, dass Ghrelin gerade mit Hinblick auf kognitive Prozesse eine besondere Rolle spielen könnte (Ferrini et al., 2009; Beck and Pourié, 2013). Bereits im Jahre 2002 waren Carlini et al. eine der ersten, die im Mausmodell erste Beweise für einen konkreten Effekt von Ghrelin auf kognitive Aufgaben fanden. Im Rahmen ihrer Studie konnten Carlini et al. zeigen, dass Ghrelin zum Einen einen anxiogenen Effekt auf die Mäuse ausübt und zum Anderen in einem Morris Water Maze Test sowohl das räumliche Lernvermögen als auch die Gedächtnisretention verbessert (Carlini et al., 2002). Dieser Erkenntnis folgten eine Vielzahl an Studien, welche diese Richtung weiter verfolgten und letztlich zu der Einsicht kamen, dass eine Verabreichung von Ghrelin in Nagetieren nicht nur auf einer neuropsychologisch messbaren Ebene zu einer verbesserten räumlichen Gedächtnisleistung führt und sowohl Lernen als auch die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten positiv beeinflusst (Carlini et al., 2010b, 2010a; Babri et al., 2013), sondern auch auf einer molekularen Ebene einen Effekt auf die synaptische Plastizität (Diano et al., 2006) sowie die Neurogenese hippocampaler und subventrikulärer Nervenzellen hat (Carlini et al., 2004; Li et al., 2013, 2014), genauer gesagt durch eine erhöhte neuronale Dichte synaptischer Spines und die Potenzierung sog. LTPs über NMDA-Rezeptoren, die auf einer neurophysiologischen Ebene das direkte Korrelat von Lernprozessen und Gedächtnisbildung darstellen (Chen et al., 2011). Weitere Studienergebnisse, erhoben am Max-Planck-Institut für Psychiatrie München, setzten Ghrelin schließlich erstmals in Relation zu Stimmung und insbesondere Schlaf, mit dem Ergebnis, dass Ghrelin ebenfalls den zirkadianen Rhythmus des Menschen beeinflusst, indem es Slow-Wave-Schlaf (SWS) fördert und nicht-REM-Schlaf gesunder Männer verändert (Weikel et al., 2003; Kluge et al., 2011; Steiger et al., 2011).

Setzt man dies alles in Kontext mit Ghrelins oben beschriebener Rolle, den Energiehaushalt in der Balance zu halten, so stellt Ghrelin letztlich tatsächlich eine Verbindung zwischen Energiemetabolismus und Kognition dar. Als Konsequenz rückte Ghrelin sukzessive in den Fokus der Wissenschaft im Rahmen der Suche nach möglichen kognitionsfördernden Substanzen, die in der Zukunft imstande sein könnten, kognitivem Abbau entgegenzuwirken bzw. ihn im besten Falle rückgängig zu machen oder zumindest abzufangen, zumal wir der immensen Herausforderung einer stetig steigenden Prävalenz an neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz entgegensetzen (Mayeux, 2003; Skovronsky et al., 2006; Reitz and Mayeux, 2014). Umso mehr, nachdem Forschungsergebnisse in den vergangenen Jahren nicht nur eine positive Wirkung von Ghrelin auf Kognition nachweisen konnten, sondern darüberhinaus auch mehr und mehr Hinweise auf einen neuroprotektiven Effekt von Ghrelin

fanden (Gahete et al., 2011; Moon et al., 2014; Kunath et al., 2015). Im Einzelnen scheint Ghrelin in diesem Zusammenhang imstande zu sein, Zellen vor A(β)0-induzierter Toxizität zu schützen – einer Hauptursache für den Untergang von Nervenzellen und dem damit verbundenen kognitiven Leistungsabbau bei Alzheimer-Demenz – indem es oxidativen Stress abpuffert, Apoptose-Kaskaden in Neuronen inhibiert, mitochondriale Membranen stabilisiert und Neurogenese stimuliert (Spencer et al., 2013; Gomes et al., 2014).

Allerdings basieren diese Erkenntnisse bis heute fast ausschließlich auf Studienergebnissen, die entweder aus Tiermodellen - hauptsächlich Nagetiere - oder aus in-vitro-Zelllinien stammen, womit uns eine fundierte Informationsgrundlage über Ghrelins potentielle Auswirkungen auf den menschlichen Körper und speziell Kognition noch fehlen. Ziel und Anspruch der aktuellen Forschung ist es also, diese Lücke zu schließen, um Ghrelin als potentiellen CE im Menschen zu untersuchen und evaluieren.

1.3. Koffein und Kognition

Koffein (1,3,7-Trimethylxanthin) stellt das mit Abstand beliebteste und am meisten konsumierte Lifestyle-Stimulans in unserem Alltag dar (Sherman et al., 2016). Als pflanzliches Alkaloid ist es in Kaffee, Tee und zahlreichen Erfrischungsgetränken enthalten, passiert rasch die Blut-Hirn-Schranke und genießt in der Gesellschaft den allgemeinen Ruf, leistungsfähiger zu machen, indem es Müdigkeit lindert und Konzentration verbessert, obwohl die Breite an wissenschaftlicher Evidenz bezüglich der Wirkung auf Kognition kaum einheitliche Rückschlüsse in dieser Richtung erlaubt (Ruxton, 2008; Nehlig, 2010).

Innerhalb des ZNS wirkt Koffein als sympathomimetische Substanz durch einen nicht-selektiven Antagonismus an Adenosin-Rezeptoren (Glade, 2010; Pelligrino et al., 2010). Bedingt durch diese Blockade von Adenosin, erhöht Koffein einerseits die Konzentration des second messengers cAMP und hemmt gleichzeitig dessen Abbau, was letztlich zu einer erhöhten Erregbarkeit postsynaptischer Zellen im sympathischen Nervensystem führt und damit zu einer grundlegenden Aktivitätssteigerung im Sympathikussystem. Andererseits übt Koffein sowohl auf das dopaminerge als auch auf das histaminerge Transmittersystem einen stimulierenden Effekt aus (Nehlig et al., 1992; Ferré, 2008; Pelligrino et al., 2010). Als Konsequenz der Summe dieser Interaktionen entfaltet Koffein eine allgemeine wachsamkeitsfördernde Wirkung auf das ZNS, während es darüberhinaus den Energiemetabolismus in großen Teilen des Gehirns steigert (Nehlig and Boyet, 2000), sowie die Aktivität des frontoparietalen Netzwerks im Speziellen, welches stark mit dem Bereich Arbeitsgedächtnis assoziiert wird (Nehlig et al., 1992; Klaassen et al., 2013). Betrachtet man hingegen die direkte Interaktion zwischen Koffein und Kognition, so sehen wir uns häufig mit teils widersprüchlichen Ergebnissen konfrontiert. Während einige Studien Koffein einen allgemeinen stimulierenden Effekt auf Kognition in den Bereichen Wachsamkeit, Vigilanz,

Reaktionszeit und Kurzzeitgedächtnis attestieren (Haskell et al., 2005; Hogervorst et al., 2008; Ruxton, 2008), gepaart mit einer positiven Wirkung im Zusammenhang mit Angst und Stimmung (Heatherley et al., 2005), finden andere Studien keine signifikanten Auswirkungen von Koffein auf Bereiche wie Vigilanz, Lernen und Gedächtnis, sondern nur einen isolierten positiven Effekt auf dem Gebiet Aufmerksamkeit (Tune, 2001; Harvanko et al., 2015).

Versucht man trotzdem, die bisher vorliegenden widersprüchlichen Studienergebnisse in einer allgemeingültigen Synthese zusammenzuführen, so kann Koffein wohl am ehesten wie von A.Nehlig formuliert als ein „mildes Stimulans“, jedoch nicht als CE im Allgemeinen bezeichnet werden. Der Grund dafür ist, dass die signifikanten Effekte von Koffein auf kognitive Parameter auf einfache Aufgaben und Testpersonen begrenzt scheinen, welche sich aufgrund von Schlafentzug und Erschöpfung in einem Zustand beeinträchtigter Wachheit befinden (Smith, 2002; Nehlig, 2010). Passend hierzu zeigte eine erst kürzlich an College-Studenten durchgeführte Studie einen eindeutigen positiven Effekt von Koffein auf die Gedächtnisleistung während früher Morgenstunden (zwischen 6 und 7 Uhr morgens), welche rein physiologisch eine suboptimale Tageszeit bezüglich kognitiver Leistungsfähigkeit und Wachsamkeit darstellt, während die gleiche Verabreichung von Koffein am späten Nachmittag im Vergleich zur Placebobedingung keinerlei Effekt zeigte (Sherman et al., 2016).

Auf dieser Grundlage wird häufig argumentiert, dass die Wirkungen von Koffein als CE vorwiegend indirekt sein könnten, genauer gesagt eine bloße Folge seiner belegten Wechselwirkungen auf die Faktoren Wachheit und Aufmerksamkeit, statt eine unmittelbare Einflussnahme auf die um einiges komplexeren Bereiche Gedächtnis und Lernen selbst. Bis heute sind die Erkenntnisse hinsichtlich einer Modulation kognitiver Fähigkeiten teilweise inkonsistent und warten immer noch darauf, genauer aufgeklärt zu werden, um ein schlüssigeres Bild seines vollen Potentials zeichnen zu können. Dies scheint gerade mit Blick auf das Thema Neurodegeneration von besonderer Bedeutung, da es erste Hinweise gibt, dass Koffein neuroprotektive Effekte haben könnte, welche den kognitiven Abbau bei älteren Menschen lindern oder sogar verhindern. Diese Hoffnung fußt auf Studienergebnissen, welche zeigen konnten, dass Koffein dem Gehirn bei Bedarf zusätzliche Energieressourcen zur Verfügung stellt und auf pathogenetische Prozesse wie den β -Amyloid-Stoffwechsel Einfluss nimmt (Arendash et al., 2009; Nehlig, 2010; Wierzejska, 2016).

1.4. Methylphenidat (MPH) und Kognition

Während MPH in der Klinik in erster Linie angewandt wird, um die Konzentration und Aufmerksamkeit bei Patienten mit einem Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitäts-Syndrom (ADHS) zu steigern und deren Impulsivität entgegenzuwirken bzw. bei Narkolepsie wachheitsfördernd zu wirken (Fachinformation Ritalin (Novartis), 2018), hat MPH im Laufe der letzten Jahre eine breite Masse an Aufmerksamkeit erhalten und dabei eine hitzige

Diskussion in Medienberichten und Gesellschaft ausgelöst, seitdem bekannt wurde, dass der verbotene off-label Gebrauch des in Deutschland betäubungsmittelpflichtigen MPH durch gesunde Personen mit dem alleinigen Ziel der Optimierung der eigenen kognitiven Fähigkeiten ein zunehmendes gesellschaftliches Phänomen darstellt (Chatterjee et al., 2005; Maher, 2008; Lakhan and Kirchgessner, 2012; Franke et al., 2014). Gerade in akademischen Umfeldern ist der Gebrauch oder vielmehr Missbrauch von MPH unter Studenten, Ärzten und Berufen mit einer immensen Arbeitsbelastung oder Schichtarbeit mittlerweile sehr beliebt und weitverbreitet, um die eigene Konzentrationsfähigkeit über das normale Maß hinaus aufrechtzuerhalten, die Lernfähigkeit zu verbessern und generell die kognitive Leistung in stressgeladenen Prüfungssituationen oder extremen Arbeitszeiten zu teils späten Stunden zu steigern, indem man fokussiert bleibt und Ermüdungserscheinungen bekämpft (Habibzadeh et al., 2011; Beyer et al., 2014).

Als eine Substanz, die strukturell eng mit klassischen Amphetaminen verwandt ist, entfaltet MPH seine Wirkung auf das ZNS indem es als synaptischer Reuptake-Inhibitor von Neurotransmittern, in erster Linie der beiden Katecholamine Dopamin und Noradrenalin, fungiert. Durch eine Hemmung membranständiger Dopamin-Transporter (DAT) verlängert MPH Dopamins biochemische Wirkung an der Synapse und verstärkt dadurch die synaptische Übertragung, was letztlich in einem stimulierenden Effekt auf das Aufmerksamkeitsniveau der ADHS-Patienten resultiert (Volkow et al., 1998, 2001). Eine vor wenigen Jahren durchgeführte Studie, welche zum Ziel hatte, mittels F-DOPA-PET-Bildgebung die Effekte von MPH auf den zentralnervösen Dopamin-Metabolismus abzubilden, konnte als Antwort auf die MPH-Verabreichung sowohl einen präsynaptischen Anstieg der Dopamin-Synthese in striatalen Neuronen als auch einen verminderten Dopamin-Umsatz beobachten, wobei beide Erkenntnise als Korrelat der gehemmten Dopamin-Wiederaufnahme aufgrund der blockierten DAT gesehen werden (Schabram et al., 2014).

Darüberhinaus gibt es Forschungsergebnisse im Zusammenhang von MPH und dessen Einfluss auf die zerebrale Hämodynamik sowie den zentralen Energiemetabolismus, die einerseits zeigen, dass jene Gehirnareale, welche zur Lösung einer mathematischen Aufgabe aktiviert werden, unter MPH-Einfluss eine geringere Menge an Glucose benötigen als unter Placebo (Volkow et al., 2008). Andererseits, dass MPH im Vergleich zur Placebobedingung beim Absolvieren verschiedener Arbeitsgedächtnistests zu einer reduzierten zerebralen Perfusion sowohl in präfrontalen als auch in parietalen Cortexarealen führt, während die Probanden gleichsam bezüglich der Leistung in diesen Tests besser abschnitten als unter Placeboeinfluss (Mehta et al., 2000). Beide Mechanismen werden als Korrelat eines verstärkten Fokus auf die vorliegende Aufgabe mit einer simultanen Runterregulierung der zerebralen Aktivität gesehen, die letztlich mit einer erhöhten Effizienz des Gehirns bei der Bearbeitung kognitiver Tasks gleichgesetzt werden kann.

Betrachtet man die Evidenz bezüglich MPH und Kognition im Speziellen, so zeigt sich ein kontinuierlich wachsender Pool an Forschungsergebnissen, ein Umstand, der wohl auf MPHs

positive Wirkung auf die Konzentrationsfähigkeit bei ADHS-Patienten zurückzuführen ist, während heutzutage der Fokus mehr auf der Frage liegt, ob MPH darüberhinaus auch als CE in gesunden Subjekten wirken könnte. Zwei aktuelle Meta-Analysen, die sich exakt mit dieser Fragestellung beschäftigten, also umfassend die Auswirkungen von MPH auf kognitive Domänen wie Informationsverarbeitung, exekutive Funktionen, Aufmerksamkeit / Vigilanz, Problemlösung, Stimmungslage sowie Lernen und Gedächtnis untersuchten, fanden dazu weitgehend inkonsistente Ergebnisse. Nichtsdestotrotz kamen beide Arbeiten zu dem Schluss, dass MPH am ehesten die Bereiche Arbeitsgedächtnis und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung positiv beeinflusst, während die nötige Evidenz für signifikante prokognitive Effekte in gesunden Probanden in den restlichen Testgebieten inklusive Aufmerksamkeit fehlt (Elliott et al., 1997; Repantis et al., 2010; Linssen et al., 2014). Passend dazu hält Linssen zusammenfassend fest: “MPH may not globally improve cognition but certain domains at certain doses” (Linssen et al., 2014).

1.5. Modafinil und Kognition

Als verschreibungspflichtiges Medikament zur Behandlung exzessiver Schläfrigkeit ist Modafinil (2-[(Diphenylmethyl)Sulphonyl] Acetamid) seit den 1990ern für die Therapie von Narkolepsie zugelassen (Fachinformation Vigil (TEVA), 2015), wobei es in einigen Ländern darüberhinaus auch bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und bestimmten Formen der Hypersomie eingesetzt werden darf (Kumar, 2008). Erst im Laufe der letzten zehn Jahre wurde Modafinil ein zentraler Kandidat auf dem Gebiet der Kognitionsforschung und parallel dazu ähnlich wie MPH ein zunehmend beliebter Gegenstand der zweckentfremdeten Einnahme durch gesunde Personen mit dem alleinigen Zweck, die eigene kognitive Leistung zu verbessern. In einer Umfrage, durchgeführt vom Nature Magazine im Jahr 2008, gaben erstaunliche 20 Prozent der Befragten an, Substanzen wie MPH, Modafinil und Beta-Blocker ohne medizinische Indikation einzunehmen bzw. in der Vergangenheit eingenommen zu haben, während davon wiederum allein 44 Prozent auf Modafinil entfielen, mit dem erklärten Ziel kognitiven Enhancements (Maher, 2008).

Auf molekularer Ebene zeigt Modafinil eine Vielzahl an Effekten und Wechselwirkungen mit zentralen Neurotransmittern, welche deutliche Überschneidungen mit dem Wirkspektrum von MPH aufweisen. In der Summe scheinen die durch Modafinil beeinflussten Interaktionen im ZNS jedoch um einiges komplexer und vielschichtiger zu sein. In diesem Sinne erhöht Modafinil einerseits sowohl den Dopamin- als auch den Noradrenalin Spiegel, indem es genau wie MPH Transporter inhibiert und Transmitter-Wiederaufnahmemechanismen beeinflusst, und ist damit für die wachheitsfördernde Wirkkomponente verantwortlich, die im Rahmen der Narkolepsitherapie genutzt wird (Qu et al., 2008). Andererseits erhöht Modafinil im ZNS die Konzentration von Botenstoffen wie Serotonin, Glutamat, Histamin und Orexin, allesamt

ebenfalls essentielle Substanzen bezüglich Wachsamkeit und Regulation des Schlaf-Wach-Zyklus, während es gleichzeitig die Ausschüttung von GABA hemmt, einem typischen inhibitorisch und schlaf-induzierend wirkenden Neurotransmitter (Minzenberg and Carter, 2008; Mereu et al., 2013).

Interessanterweise ist es darüberhinaus mithilfe moderner Bildgebungsmodalitäten gelungen, verschiedene Einflüsse von Modafinil auf Komponenten der Hämodynamik und neuronaler Aktivierungsmuster im Gehirn auszumachen. Joo et al. beispielsweise nutzten eine SPECT-Bildgebung um Veränderungen im regionalen, zerebralen Blutfluss abzubilden und stießen dabei auf eine Modafinil-induzierte bilaterale Zunahme der Perfusion in präfrontalen Cortexgebieten sowie eine Abnahme der Durchblutung in Teilen des Hippocampus und Cerebellums (Joo et al., 2008). Ellis et al. hingegen fanden im Rahmen eines Resting-State fMRT-Setups, durchgeführt an Narkolepsiepatienten, einen Verstärkereffekt von Modafinil auf die sog. „interareal connectivity“, also eine Zunahme der Vernetzung und Intensivierung des Informationsaustauschs zwischen verschiedenen Hirnregionen durch Modafinil (Ellis et al., 1999).

Auf der Grundlage all dieser Erkenntnisse konzentrierte sich die Forschung bald darauf, Modafinils Potential als CE auch an gesunden Subjekten zu untersuchen. In einem kürzlich veröffentlichten Review zu diesem Thema, kamen Battleday et al. zu dem Schluss, dass Modafinil lediglich eine gering ausgeprägte förderliche Wirkung auf exekutive Funktionen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit ausübt, solange es sich bei den Aufgaben um vergleichsweise einfache, simpel konzipierte Tasks handelt. Im Gegensatz dazu schienen die prokognitiven Effekte mit zunehmender Komplexität der kognitiven Testaufgaben deutlich ausgeprägter (Battleday and Brem, 2015). In diesem Sinne scheint Modafinil einen signifikanten positiven Einfluss auf anspruchsvolle Aufmerksamkeitstests (Finke et al., 2010; Geng et al., 2013) und höhere exekutive Funktionen wie Entscheidungsfindung und Planungsfähigkeit auszuüben (Müller et al., 2013). Darüberhinaus ist Modafinil imstande, Lernvorgänge zu unterstützen, insbesondere im Rahmen sehr anspruchsvoller Tasks im Bereich Sprach- und Musterwiedererkennung (Pringle et al., 2013; Gilleen et al., 2014), sowie im Rahmen verschiedener Arbeitsgedächtnistests (Müller et al., 2004; Minzenberg und Carter, 2008). Ein Effekt, der laut Scoriels et al. wohl hauptsächlich durch die neurochemische Modulation dopaminerger und glutamaterger Neuronen durch Modafinil vermittelt scheint (Scoriels et al., 2013). Alles in allem sprechen die bisherigen Studienergebnisse dafür, dass Modafinil vielversprechende Qualitäten auf dem Feld Kognition besitzen könnte, und dies anders als im Fall von MPH ohne nennenswertes Nebenwirkungsprofil oder erhöhtes Abhängigkeitspotential.

1.6. Ziele und Aussichten dieser Dissertation

Nachdem der Forschungsstand zu vier potentiellen Kandidaten in der Suche nach CEs beleuchtet wurde, ist offensichtlich geworden, dass noch ein großer Bedarf an wissenschaftlichen Erkenntnissen besteht, die den Einfluss dieser vier Substanzen auf kognitive Bereiche klären. Während die Evidenz für die Wirkung verschiedener potentieller Neuroenhancer in Tiermodellen mittlerweile gut belegt ist, fehlen Studien an menschlichen Probanden im großen Rahmen noch weitgehend und zeigen darüberhinaus häufig widersprüchliche Ergebnisse, die kaum konsistent interpretierbar sind. Vier dieser potentiellen CEs (Ghrelin, Koffein, Methylphenidat und Modafinil) wurden im Rahmen zweier Studien in Berlin (Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Charité, Campus Benjamin Franklin) und München (Max-Planck-Institut für Psychiatrie) hinsichtlich ihrer Wirkung auf die Kognition gesunder Probanden untersucht.

Das Primärziel der beiden Studien war die Prüfung der Hypothese:

- 1) Ghrelin, Koffein, MPH und Modafinil üben einen positiven Einfluss auf die kognitiven Domänen Gedächtnis und Lernen, Aufmerksamkeit, logisches Verständnis, Kreativität und räumliche Koordination in einem Probandenkollektiv junger, gesunder männlicher Probanden aus.

Die Sekundärziele der beiden Studien waren:

- 2) Der direkte Vergleich der kognitiven Effekte zwischen den vier potentiellen CEs mit dem zusätzlichen Ziel, von jeder Substanz ein spezifisches Wirkprofil zu zeichnen
- 3) Das Ziehen von Schlussfolgerungen und damit der realistische Ausblick auf zukünftige Möglichkeiten sowie Limitierungen potentieller CEs, insbesondere mit Blick auf das Thema Neurodegeneration

2. Material und Methoden

Die vier Studien bezüglich Ghrelin, Koffein, MPH und Modafinil in Berlin und München waren Teil eines groß angelegten Wissenschaftsprojekts, finanziert durch Fördermittel der Volkswagen-Stiftung zugunsten der Untersuchung sog. Stimulanzen bzw. möglicher CEs und deren Einfluss auf Kognition. Aus logistischen Gründen wurde das Projekt auf zwei Forschungszentren in Deutschland aufgeteilt, sodass eine erste Stimulanzen-Studie von der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Universitätsklinik Charité (Campus Benjamin Franklin) in Berlin durchgeführt wurde, im Rahmen derer Koffein, MPH und Modafinil anhand eines dreiarmligen Studiendesigns untersucht wurden, während eine zweite Studie am Max-Planck-Institut für Psychiatrie in München durchgeführt wurde und sich allein auf Ghrelin fokussierte. Meine persönliche Leistung lag zum einen in der Betreuung und Durchführung der GHREEN-Studie, wobei die Aufgabenbereiche in diesem Rahmen die Rekrutierung sowie das Screening der Probanden, die kontinuierliche Betreuung der Studie im Sinne der Gewährleistung eines standardisierten, verblindeten Ablaufs der Testtage, die Durchführung der kognitiven Testbatterie mit den Probanden sowie die statistische Auswertung der kognitiven Studienergebnisse umfassten. Zum anderen im anschließenden studienübergreifenden Vergleich der GHREEN-Ergebnisse mit den Daten aus der Berliner Stimulanzenstudie mit dem Ziel, die vier Testsubstanzen hinsichtlich ihrer Wirkung auf die getesteten kognitiven Domänen gegenüberzustellen.

Da die Ergebnisse der GHREEN-Studie bereits in einer eigenen Publikation mit Schwerpunkt auf die erhobenen fMRT-Daten veröffentlicht wurden (Kunath et al., 2016), entspricht der Methodenteil bezüglich der GHREEN-Studie in Teilen der Darstellung in o.g. Publikation.

2.1. Allgemeines Studiendesign

Beide Studien arbeiteten mit einem größtenteils identischen, standardisierten Studiendesign, um möglichst objektive, repräsentative und kontrollierte Rahmenbedingungen zu garantieren und auf dieser Grundlage eine breit angelegte Einschätzung der Interaktionen der Testsubstanzen mit kognitiven Domänen zu ermöglichen. Um die Interferenz möglicher Störfaktoren mit den Ergebnissen von vornherein zu minimieren, wurden beide Studien so konzipiert, dass sie den aktuellen Gold-Standards einer doppelblinden, randomisierten, placebo-kontrollierten und intraindividuellen crossover-Studie mit einem bzw. drei Studienarmen erfüllen. Jeder Proband durchlief im Rahmen der Studie zwei identisch ablaufende Testsitzungen, jeweils einmal unter Placebo- und einmal unter Verumeinfluss, mit einer mehrtägigen Pause („wash-out“) zwischen den beiden Sessions. Der Umstand, welche Testbedingung (Verum vs. Placebo) welcher Session (1 oder 2) zugeordnet wird, erfolgte randomisiert und doppelblind. Als Probanden wurden ausschließlich gesunde, junge Männer in die Studien eingeschlossen, um potentielle Einflüsse des weiblichen Hormonzyklus auf die kognitiven Testbereiche auszuschließen.

2.2. Spezifika der Studiendesigns

2.2.1. Stimulanzenstudie (Koffein, MPH und Modafinil) – Charité Berlin

Die Studie in Berlin umfasste insgesamt 48 junge, gesunde, männliche freiwillige Probanden im Alter von 21 bis 35 Jahren (26 Jahre \pm 3,47 Standardabweichung), welche gleichmäßig und randomisiert einer der drei Testbedingungen Koffein, MPH und Modafinil zugeordnet wurden, sodass drei gleichwertige placebokontrollierte Studienarme mit jeweils 16 Probanden entstanden.

2.2.2. GHREEN (Ghrelin) – Max-Planck-Institut München

In die Münchner GHREEN-Studie wurden insgesamt 21 junge, gesunde, männliche freiwillige Probanden im Alter zwischen 20 und 30 Jahren (23 Jahre \pm 3 Standardabweichung) eingeschlossen, sodass hier ein einzelner placebo-kontrollierter Studienarm mit der Testbedingung Ghrelin vorlag.

Für eine detaillierte Darstellung beider Studiendesigns siehe [Abb. 1](#) und [2](#).

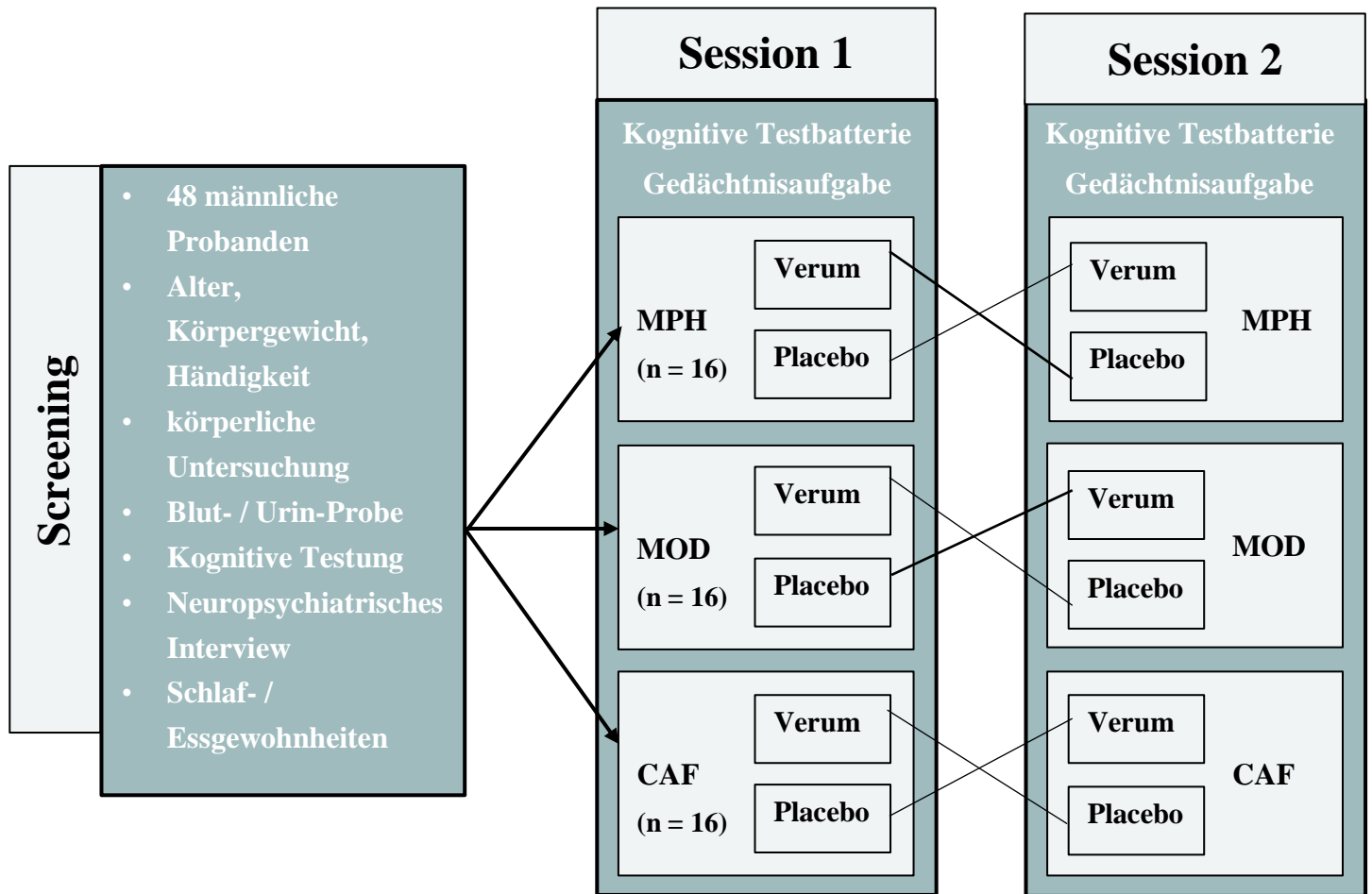


Abb.1: Darstellung des Studiendesigns der Stimulanzienstudie (Berlin): 48 junge, gesunde männliche Probanden wurden nach einem umfassenden Screening-Prozess in die Studie eingeschlossen und daraufhin in randomisierter Weise einer der drei Testbedingungen (MPH, MOD oder CAF) zugeordnet. Die Teilnehmer durchliefen jeweils zwei identisch aufgebaute Test-Sessions im Sinne eines within-subject crossover Designs mit einer Pause (sog. „wash-out“) von sieben Tagen zwischen Session 1 und Session 2.

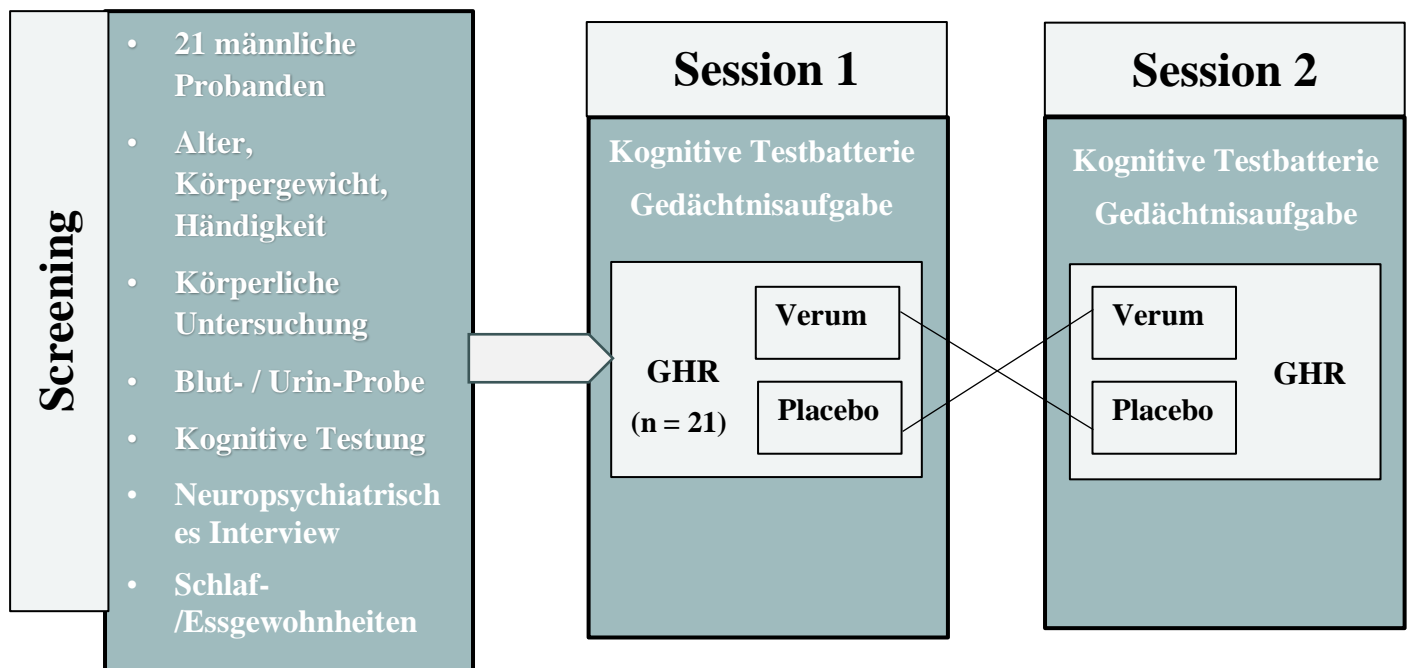


Abb. 2: Darstellung des Studiendesigns der GHREEN-Studie (München): 21 junge, gesunde männliche Probanden wurden nach einem umfassenden Screening-Prozess in die Studie eingeschlossen und durchliefen daraufhin zwei identisch aufgebaute Testsessions im Sinne eines within-subject crossover Designs, identisch zu dem in Berlin, mit einer Pause (sog „wash-out“) von circa 14 Tagen zwischen Session 1 und Session 2.

2.3. Screening

Was den Screeningprozess anbelangt, so wurden in beiden Studien nahezu identische Einschlusskriterien angewandt. Zu diesen gehörten: Männliches Geschlecht; Alter zwischen 20 und 30 (Berlin) bzw. 35 (München) Jahren; Körpergewicht bzw. BMI im Normbereich, d.h. BMI-Wert zwischen 20 und 25. Rechtshändigkeit; Psychische und physische Gesundheit, evaluiert anhand einer allgemeinen Blutuntersuchung (inkl. Leberfunktionswerte, Nierenfunktionswerte, Entzündungsmarker, kleines Blutbild), einer Urinprobe inklusive Drogenscreening und eines neuropsychiatrischen Interviews; Regelmäßiger Alltagsrhythmus. Hierzu wurden die Schlaf- und Essgewohnheiten der potentiellen Probanden vorab via Fragebögen und während der Studiendauer mittels Speise- sowie Schlaftagebücher analysiert, um Probanden mit extrem unregelmäßigen Tagesabläufen und Schlafgewohnheiten herauszufiltern; Gemäßigter Genuss von Kaffee (max. 4 Tassen/d) bzw. koffeinhaltigen Getränken sowie Alkohol und Nikotin im Alltag, besonders aber während der Dauer der Studie. Schließlich wurde im Rahmen des Screenings noch ein allgemeiner Intelligenz- und verbaler Kompetenztest mittels des standardisierten Culture Fair Intelligence Test CFT-20R (Weiß,

2008) und des Vokabeltests Mehrfach-Wortschatz-Test MWT-B (Lehrl, 2005) durchgeführt, um bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit ein möglichst homogenes Probandengut sicherzustellen.

Ausschlusskriterien für die Studie waren demnach: weibliches Geschlecht, BMI außerhalb des Normbereichs, jegliche Vorgeschichte oder Vorliegen einer internistischen (inflammatorischer, neoplastischer, degenerativer, metabolischer oder kardiovaskulärer Genese), neurologischen oder psychiatrischen Grunderkrankung; besondere Essgewohnheiten (z.B. jegliche dietätische Einschränkungen, Vegetarismus, Veganismus, usw.) sowie ein unregelmäßiger zirkadianer Rhythmus (z.B. aufgrund von Schicht- oder Nacht-Arbeit); jeglicher Drogenmissbrauch oder übermäßiger Alkohol- bzw. Nikotinabusus; exzessiver Genuss von Kaffee (> 4 Tassen am Tag) bzw. koffein-haltiger Getränke; Linkshändigkeit; Vorliegen einer anderen Muttersprache als Deutsch. Für eine genauere statistische Aufschlüsselung hinsichtlich Alter, Körpergewicht und Schlafgewohnheiten der eingeschlossenen Probanden, siehe [Tab. 1](#).

	MPH (<i>n</i> = 16)		MOD (<i>n</i> = 16)		CAF (<i>n</i> = 16)		GHR (<i>n</i> = 21)		Total (<i>n</i> = 69)	
Alter (Jahre)	25.8	(3.8)	26.6	(3.8)	26.4	(2.9)	23.0	(3.0)	26.3	(3.5)
Bildung (Jahre)	15.7	(1.9)	17.0	(3.4)	16.7	(2.6)	n.a.*	n.a.	16.5	(2.7)
BMI (kg/m ²)	23.3	(3.7)	23.4	(3.1)	22.5	(2.6)	22.7	(2.7)	23.0	(3.0)
Schlaf pro Nacht (h)	8.2	(1.0)	8.0	(1.1)	7.8	(1.0)	7.6	(1.2)	7.9	(1.1)

Tab. 1: Übersicht über die Hauptcharakteristiken der Probanden anhand von Mittelwert und Standardabweichung angegeben in Klammern.

*: Parameter wurde im Rahmen der GHREEN-Studie nicht erhoben

Die Studienprotokolle und somit Durchführung der Studien wurden jeweils von einer unabhängigen lokalen Ethikkommission des Bundeslands Berlin bzw. einer Ethikkommission der Universität München genehmigt. Sämtliche Probanden stimmten mittels einer schriftlichen Einwilligungserklärung einer freiwilligen Teilnahme an der Studie zu, nachdem sie umfassend über Ablauf, Ziele, potentielle unerwünschte Wirkungen durch die Verabreichung der Testsubstanzen sowie ihr Recht, die Teilnahme an der Studie zu jedem beliebigen Zeitpunkt von sich aus zu beenden, aufgeklärt worden waren. Die Probanden erhielten bei beiden Studien ein Honorar für ihre Studienteilnahme.

2.4. Prozedere, Ablauf und Studienprotokoll

2.4.1. Stimulanzenstudie (Koffein, MPH und Modafinil) – Charité Berlin

Alle Probanden durchliefen zwei identisch aufgebaute, 2 Tage umfassende Testblöcke bestehend aus einem Haupttesttag und einem Nachtest am Folgetag, wobei zwischen den beiden Testblöcken eine Pause von circa 7 Tagen lag. Während der Dauer der Studie wurden die Probanden dazu angehalten, auf Alkohol- und Kaffeegenuss weitgehend zu verzichten und einen regelmäßigen Schlafrhythmus einzuhalten. An einem der beiden Haupttesttage erhielten die Probanden entsprechend ihrer Zuteilung zu einem der drei Studienarme entweder Koffein, Methylphenidat oder Modafinil (Verumbedingung), am jeweils anderen Haupttesttag entsprechend Placebo als Kontrollbedingung. Dies geschah dem Studiendesign folgend in doppelblinder und randomisierter Art.

Haupttesttag (Tag 0)

Am Haupttesttag trafen die Probanden am frühen Nachmittag ein und erhielten dann je nach randomisiert zugeordneter Bedingung entweder Placebo (Mikrokristalline Cellulose) oder eine Einzeldosis einer der drei Stimulanzen in oraler Darreichungsform: 20 mg unretardiert-wirkendes Methylphenidat, 200 mg Modafinil oder 200 mg Koffein.

Etwa 90 Minuten nach Placebo-/Verumgabe wurde mit den Probanden eine fMRT mit gleichzeitiger Gedächtnistestung durchgeführt, wobei dieser zeitliche Abstand so gewählt wurde, um eine möglichst optimale Verfügbarkeit der jeweiligen Testsubstanz im Blutkreislauf während fMRT und anschließender kognitiver Testung zu garantieren. Im Rahmen des fMRT-Scans wurden den Probanden über einen Bildschirm insgesamt 72 Begriffe präsentiert, mit der Anweisung, sich sowohl die Begriffe an sich als auch deren Abfolge einzuprägen. Die 72 Begriffe wurden in 12 Blöcken zu jeweils 6 Begriffen präsentiert, wobei jedes Wort für die Dauer von exakt 2000 ms gezeigt wurde, mit einer kurzen Pause zwischen den einzelnen Blöcken. Bei den Begriffen handelte es sich ausschließlich um in der Alltagssprache gebräuchliche deutsche Substantive. Da diese Dissertation sich rein auf die kognitiven Ergebnisse fokussiert, werden die in dieser Studie gewonnenen fMRT-Daten hier nicht besprochen. Zusätzlich zu der Lernaufgabe mit visuellem Input im MRT wurde direkt im Anschluss ein sog. False memory Test (*Roediger & McDermott, 1995*) mit auditiven Lerninhalten durchgeführt. Bei diesem Test des verbalen Gedächtnisses mussten die Probanden sich nicht nur 75 Begriffe in 5 Blöcken zu je 15 Worten einprägen, sondern durften sich auch nicht dazu verleiten lassen, beim Recall fälschlicherweise einen sog. Köderbegriff zu nennen. Unter Köderbegriff versteht man im Rahmen des False memory Tests einen Überbegriff, der mit den gehörten Lernbegriffen leicht zu assoziieren ist, allerdings nie tatsächlich genannt wurde. Der Test ist so konstruiert, dass die 15 zu lernenden Begriffe in jedem der fünf

Lernblöcke unter einem Begriff, dem sog. Köderbegriff, subsumiert werden können. Z.B. könnten in einem Block die Worte Apfel, Banane, Orange, usw. vorkommen und dann beim Probanden automatisch die Assoziation mit dem Überbegriff „Obst“ oder „Frucht“ auslösen, welcher jedoch nie tatsächlich genannt wurde, also nicht zu den konkreten Lernbegriffen gehört. Dementsprechend werden im Rahmen des False Memory Tests während des Recalls nicht nur die gelernten Begriffe an sich abgefragt, sondern auch evaluiert, wie viele Köderbegriffe fälschlicherweise vom Probanden genannt werden. Dies wird neben der allgemeinen Testung des verbalen Gedächtnisses als zusätzliches Maß für die Präzision beim Lernen gewertet.

Im Anschluss daran, im Mittel etwa 20 Minuten nach dem Lernen der Begriffe, wurden die Probanden daraufhin dazu aufgefordert, im Rahmen eines *Free recalls* als Korrelat des kurz- bis mittelfristigen Gedächtnisses ohne sonstige Vorgaben innerhalb von 5 Minuten möglichst viele der eben gelernten Begriffe (visuell sowie auditiv) wiederzugeben. Sofort danach wurde ohne Unterbrechung mit der kognitiven Testbatterie fortgefahren, welche den letzten Teil des Haupttesttags darstellte. Eine genaue Aufführung der einzelnen Komponenten der Testbatterie findet sich in [Abschnitt 2.5.](#)

Nachtest (Tag 1)

Um die Konsolidierung der Lerninhalte zu messen, wurden am Folgetag die am Haupttesttag im fMRT gelernten visuellen Begriffe sowie die außerhalb des MRT dargebotenen auditiven Lerninhalte erneut im Rahmen eines sog. *Delayed free recall* im zeitlichen Abstand von etwa 24h zu den Lernblöcken per Telefon abgefragt.

2.4.2. GHREEN (Ghrelin) – Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Sämtliche Probanden durchliefen zwei identisch aufgebaute 3-Tage-Testblöcke, jeweils bestehend aus einem Haupttesttag, welcher gemäß dem doppel-blinden, randomisierten Studiendesign entweder unter Placebo- oder Ghrelineinfluss stand, einem Vortest am Tag zuvor und einem Nachtest am Tag danach. Zwischen den beiden Testblöcken lagen jeweils circa zwei Wochen (14 ± 4 Tage), in denen die Probanden angehalten waren, auf Alkohol und Kaffee weitgehend zu verzichten und einen möglichst einheitlichen Tagesablauf und Essensrhythmus einzuhalten. Dies wurde neben dem Führen von Schlaf- und Speisetagebüchern zusätzlich durch das Tragen von sog. Actiwatches, welche körperliche Aktivität in Form von Bewegungen aufzeichnen, nachvollzogen.

Vortest (Tag -1)

Sinn und Inhalt des Vortests war eine ausführliche Erklärung des zeitlichen Ablaufs des Haupttesttags sowie ein standardisiertes Heranführen an die einzelnen Elemente der kognitiven Testbatterie anhand von Beispielaufgaben, um am Haupttesttag aus Gründen der Zeitsensitivität einen reibungslosen Ablauf zu ermöglichen. Zudem wurden die Probanden am PC mit einem virtuellen Parcours durch eine 3D-Landschaft bekannt gemacht, der ihnen tags darauf im Rahmen des fMRT-Scans mit Lernbegriffen versehen erneut präsentiert wurde.

Haupttesttag (Tag 0)

Am Haupttesttag trafen die Probanden um 9 Uhr morgens in nüchternem Ernährungszustand im Max-Planck-Institut ein, woraufhin sie u.a. zwecks der Erstellung eines Plasma-Ghrelinprofils einen intravenösen Zugang im Bereich des Unterarms erhielten. (Braunüle 18G oder 21G, B.Braun, Deutschland). Blutentnahmen von 5ml Menge wurden alle 60 bzw. während der Testbatterie alle 15 Minuten über diesen Venenzugang entnommen, daraufhin in einem Röhrchen mit einer Mischung aus 150µg Aprotinin und 150µg EDTA für maximal 60 Minuten auf Eis gelagert, anschließend zentrifugiert und die Plasmaanteile eingefroren, um ein Ghrelin-Tagesprofil im Blutplasma nachzuzeichnen (siehe [Abb. 12](#) im Anhang). Um die Durchgängigkeit der Kanüle über die Testdauer zu gewährleisten, erhielten die Probanden eine Standard-Kochsalz-Infusion (NaCl 0,9%, B.Braun, Deutschland) versetzt mit 400 U.I. hochmolekularem Heparin (Ratiopharm, Deutschland) pro 500ml NaCl. Die kontrollierte Laufrate der Infusion betrug 50-70 ml/h, was einer gesamten Infusionsmenge von 500 bis 700ml am Haupttesttag entsprach. Die Messung der Serumghrelinwerte erfolgte mittels Radioimmunassay im Labor der Klinischen Chemie des Max-Planck-Instituts für Psychiatrie in München (Ghrelin active RIA kit, DRG Instrumente GmbH, Marburg, Deutschland).

Nach dem Anlegen des venösen Zugangs erhielten die Probanden ein standardisiertes Frühstück bestehend aus zwei Weizenmehlsemmeln, Butter, Marmelade, Wurstaufstrich und einem Glas Orangensaft (200ml). Die Zeit zwischen Frühstück und Mittagessen wurde von den Probanden mit dem Ansehen eines festgelegten Films verbracht. Zwischen 12.00 und 12.30 Uhr erhielten die Probanden wiederum ein standardisiertes Mittagessen bestehend aus einem Truthahn-Steak, Gemüse, Reis und Pilzsoße sowie einem Schokoladenpudding zum Dessert.

Mit einem Abstand von 30 Minuten zum Mittagessen wurden die Probanden zum MRT gebracht, wo sie während des Scans im MRT liegend 2 Lernblöcke mit jeweils 50 Begriffen absolvierten. Hierbei handelte es sich ausschließlich um alltägliche deutsche Substantive,

genauer gesagt zur Hälfte Nahrungsmittel (z.B. Hamburger, Tomate), zur anderen Hälfte ohne Bezug zum Thema Essen (z.B. Schuh, Spaten), um einen möglichen Unterschied zwischen diesen beiden Kategorien herauszuarbeiten, zumal Ghrelin eine bedeutende Rolle in Energiehaushalt und Hungerregulation des menschlichen Körpers spielt. Die Begriffe wurden den Probanden in Form von Screenshots über einen Bildschirm innerhalb der MRT-Röhre an verschiedenen Stellen bzw. Bildausschnitten des tags zuvor abgegangenen 3D-Parcours präsentiert, wobei die Probanden angehalten waren, sich sowohl den Begriff an sich, als auch dessen Lokalisation zu merken. Pro Lernblock wurden dabei über zehn Teilblöcke verteilt 50 Begriffe präsentiert, wobei die Bildausschnitte jeweils für die Dauer von 2500ms gezeigt wurden, mit einem kurzen Interstimulus-Intervall von 2500 bis 5000ms zwischen den einzelnen Screenshots und einer etwas längeren Pause von 17,5s zwischen den einzelnen Teilblöcken. Da diese Dissertation sich rein auf die kognitiven Parameter der Studie bezieht, spielen die hierbei während den Lernblöcken entstandenen fMRT-Daten inklusive Resting-state-Sequenzen keinerlei Rolle und werden hier nicht weiter ausgeführt.

Zwischen den beiden Lernblöcken erhielten die Probanden von einem Studienarzt in einer randomisierten, doppelverblindeten Manier einen Semi-Bolus von entweder 100µg Acyl-Ghrelin (Bachem, Bubendorf, Schweiz), gelöst in 5ml Aqua ad injectabilia (B.Braun, Melsungen, Deutschland), oder Placebo in Form von 5ml NaCl 0,9% (B.Braun, Deutschland). Die jeweilige Substanz wurde dabei über die Dauer von 2-3 Minuten verabreicht, indem alle 30-45 Sekunden 1ml der Lösung injiziert wurde. Am Ende der MRT-Session wurde aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Ghrelin von 8-12 Minuten (Kojima et al., 1999; Akamizu et al., 2004) in identischer Weise eine zweite Injektion von 100µg Ghrelin bzw. 5ml NaCl vorgenommen, um während der anschließenden Kognitiven Testbatterie ebenfalls eine Bioverfügbarkeit von Ghrelin im Blutkreislauf der Probanden zu garantieren.

Die Probanden erhielten somit je nach randomisiert zugeordneter Bedingung am Haupttesttag entweder zwei 100µg Ghrelin-Injektionen (Verum-Bedingung) oder zwei 5ml NaCl-Injektionen (Placebo-Bedingung) im Sinne eines intraindividuellen cross-over Design gespritzt. Eine noch detailliertere und anschauliche Übersicht über Studienprotokoll und den exakten Tagesablauf des Haupttesttags gibt *Abb. 3*.

In direktem Anschluss an die MRT-Lernblöcke durchliefen die Probanden die tags zuvor im Rahmen des Vortests besprochene etwa 60-minütige Kognitive Testbatterie bestehend aus 6 unterschiedlichen Tests aus den Segmenten Logik, Reaktionszeit, exekutive Funktionen, Kreativität, Orientierung und Moral, welche gleichzeitig das Ende des Haupttesttags darstellte. Eine genaue Aufzählung und Erläuterung der einzelnen Elemente der kognitiven Testbatterie findet sich im [Abschnitt 2.5](#).

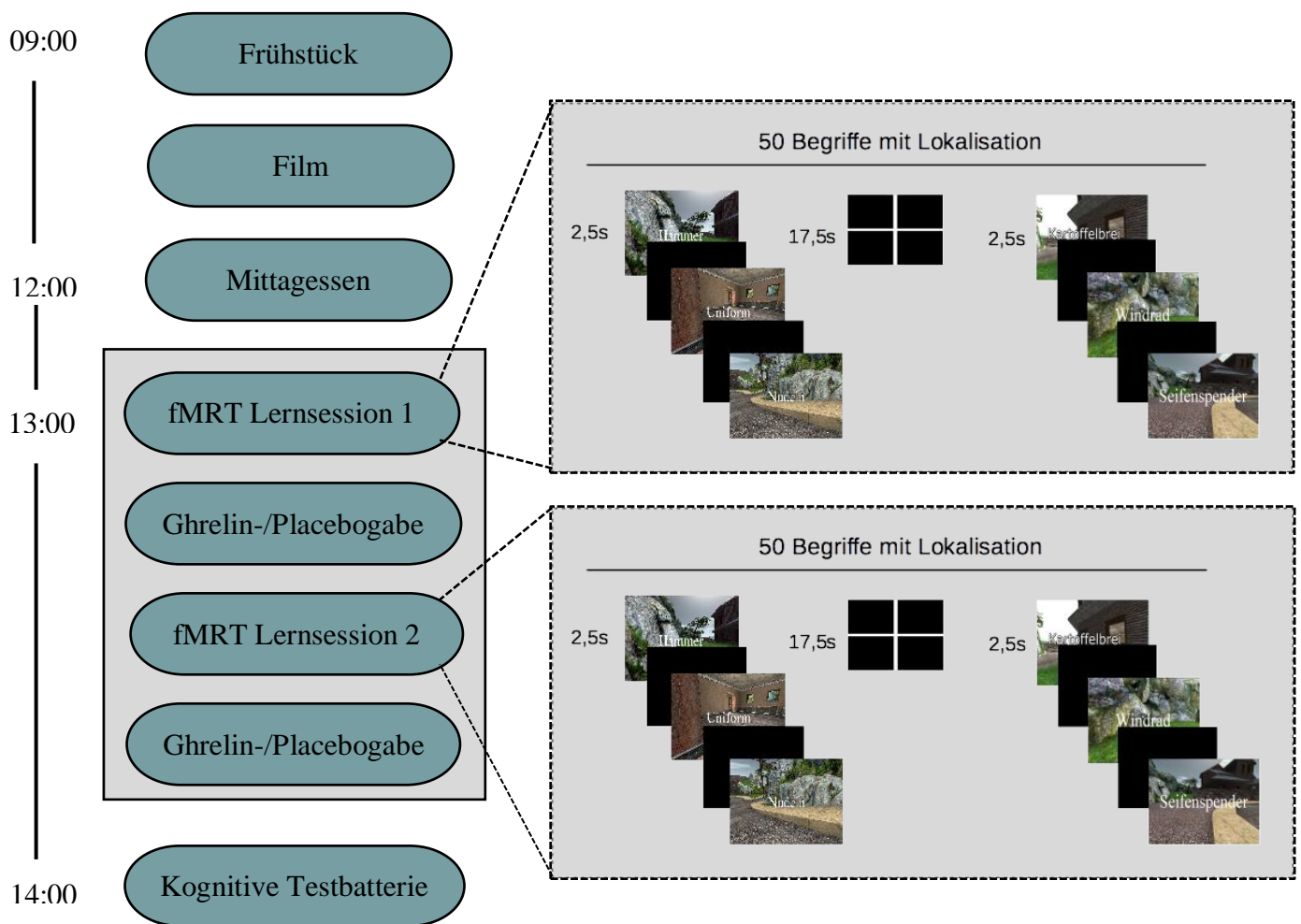


Abb. 3: Studienprotokoll GHREEN mit zeitlichem Ablauf des Haupttesttags

Nachtest (Tag +1)

Der jeweils am Tag nach dem Haupttest angesetzte Nachtest diente dem Abfragen der Begriffe, die den Probanden tags zuvor im MRT mittels Screenshots präsentiert wurden und somit als direktes Korrelat von Lernen und Gedächtniskonsolidierung gewertet wurden. Die Begriffe wurden sowohl in Rahmen eines 7-minütigen *Delayed free recalls*, als auch mithilfe eines *Delayed cued recalls* abgeprüft. Bei dem sogenannten *Free recall* sollte der Proband spontan sämtliche Begriffe, die ihm aus den MRT-Lernblöcken noch im Gedächtnis geblieben waren, notieren. Bei dem sogenannten *cued recall* hingegen wurden dem Probanden nacheinander für jeweils 3 Sekunden Screenshots von Lokalisationen aus dem 3D-Parcours gezeigt, wobei der Proband daraufhin 30 Sekunden Zeit hatte, aus dem Gedächtnis den tags zuvor dort platzierten Begriff zu nennen.

2.5. Unerwünschte Wirkungen der Testsubstanzen

Die von den Probanden berichteten unerwünschten Wirkungen unter Einfluss der einzelnen Testsubstanzen waren insgesamt minimal. Unter der Koffeinbedingung berichteten zwei Probanden über eine erhöhte Diurese, daneben jeweils ein Proband über ein Müdigkeitsgefühl bzw. ein Gefühl von Unruhe. Unter Modafinil gaben zwei Probanden Einschlafschwierigkeiten an, während in der MPH-Gruppe ein Proband Kopfschmerzen und Unruhe angab, jeweils ein anderer Einschlafschwierigkeiten bzw. Durchschlafprobleme. Im Gegensatz dazu berichteten die Probanden unter Ghrelineinfluss über keinerlei unerwünschte Wirkungen, abgesehen von einem Hungergefühl bei manchen Probanden, welches mit Ghrelins physiologischer orexigener Wirkung zu erklären ist. Eine detaillierte Auflistung der unerwünschten Wirkungen findet sich in [Tab. 9](#).

NEBEN- WIRKUNGEN	KOFFEIN	PLACEBO	MPH	PLACEBO	MODAFINIL	PLACEBO	GHRELIN	PLACEBO
KOPFSCHMERZ	-	1	1	1	-	-	-	-
UNRUHE	1	-	1	-	-	-	-	-
DIURESE ↑	2	-	-	-	-	-	-	-
MÜDIGKEIT	1	-	-	-	-	-	-	-
EINSCHLAF- STÖRUNG	-	-	1	-	2	-	-	-
DURCHSCHLAF- STÖRUNG	-	-	1	-	-	-	-	-

Tab. 9: Übersicht der unter Einfluss der Testsubstanzen aufgetretenen unerwünschten Wirkungen

2.6. Kognitive Testung

Um die Vergleichbarkeit der kognitiven Daten zwischen den Studien zu gewährleisten, wurde in beiden Studien (Charité Berlin und Max-Planck-Institut München) als gemeinsame Basis dieselbe kognitive Testbatterie verwendet. Diese 5-teilige Testbatterie bestand aus BOMAT (Bochumer Matrizentest), ZVT (Zahlenverbindungstest), PVT (Psychomotorischer Vigilanztest), RDS (Reverse digit span) und einem Alternative Uses-Test. Der Sinn dieser Testbatterie bestand darin, in einer begrenzten Dauer von 60 Minuten eine möglichst breite Auswahl an kognitiven Fähigkeiten abzutesten. Sämtliche Tests wurden in zwei verschiedenen, gleichwertigen Versionen (Version A und B) benutzt, um einen etwaigen Trainingseffekt zwischen den Haupttesttagen weitgehend auszuschließen. Darüberhinaus kam bei GHREEN zusätzlich ein MQ (Moralischer Questionnaire) zum Einsatz, während bei der Stimulanzienstudie noch eine VAS (Visuelle Analog-Skala) mit dem Ziel der Selbsteinschätzung der Probanden bezüglich subjektiver Größen wie Wachheit, Müdigkeit, und

Stimmung sowie ein sog. *False memory test* zur Testung des verbalen Gedächtnisses anhand auditiv dargebotener Lernbegriffe Anwendung fand. Die Ergebnisse dieser außerhalb der Basistestbatterie angewendeten Tests werden im Rahmen dieser Dissertation aus Gründen der fehlenden Vergleichbarkeit zwischen den Substanzen im Ergebnisteil lediglich auszugsweise besprochen und nur, wenn die Ergebnisse eine nötige Relevanz für die Arbeit aufweisen. Hinzu kamen die oben bereits für beide Studien getrennt voneinander beschriebenen Lernaufgaben, welche zusätzlich zur Testbatterie zur Evaluierung von Gedächtnis und Lernen gedacht waren. Eine Übersicht über die einzelnen Aspekte der kognitiven Testung beider Studien gibt [Abb. 4](#), die Erläuterung der einzelnen Komponenten der Kognitiven Testbatterie erfolgt direkt im Anschluss.

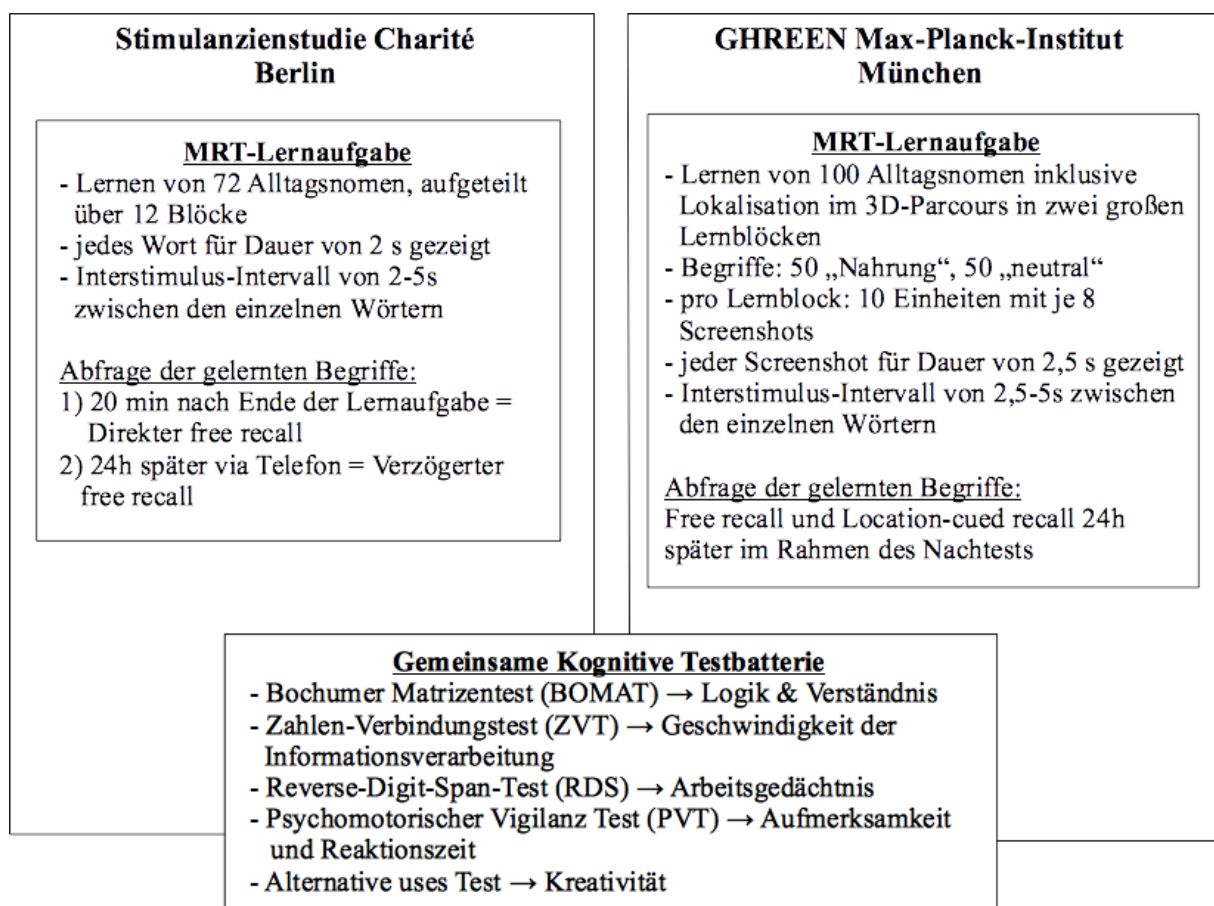


Abb. 4: Übersicht der angewandten Tests im Rahmen der kognitiven Testung, jeweils mit Gedächtnisaufgabe im MRT und der gemeinsamen Kognitiven Testbatterie

2.6.1 Einzelne Elemente der gemeinsamen kognitiven Testbatterie

BOMAT (Bochumer Matrizentest)

Bei dem Bochumer Matrizentest (BOMAT; Hossiep, Hasella, & Turck, 2001) handelt es sich um ein neuropsychologisches Instrument zur Testung von Logik und Verständnis, bei dem die Probanden ein vorgegebenes, unvollständiges Muster unter Zeitdruck logisch ergänzen und vervollständigen müssen. In beiden Studien kam eine Kurzversion von 10 Minuten Länge zum Einsatz, wobei die Probanden in dieser Zeit so viele Aufgaben wie möglich bearbeiten sollten. Gewertet wurde die Anzahl der in der vorgegebenen Zeitspanne korrekt ergänzten Muster bzw. Matrizen.

ZVT (Zahlen-Verbindungstest)

Der Zahlen-Verbindungstest (ZVT; Tombaugh, 2004) bezeichnet einen Test zur Einschätzung der Wahrnehmungsgeschwindigkeit und Informationsverarbeitung, bei dem die Probanden auf einem Blatt die Zahlen von 1 bis 90 in aufsteigender Reihenfolge auf Zeit durch eine Linie miteinander verbinden müssen. Die Probanden mussten jeweils zwei dieser Testblätter abarbeiten, gewertet wurde der Mittelwert beider Durchgänge in Sekunden.

PVT (Psychomotorischer Vigilanztest)

Im Rahmen des Psychomotorischen Vigilanztests (PVT; Basner and Dinges 2011, Drummond et al. 2012) werden Vigilanz und Reaktionszeit in einer psychomotorischen Übung abgeprüft, wobei die Probanden hierbei per Mausklick schnellstmöglich auf visuelle Stimuli reagieren müssen, die ihnen auf einem Computerbildschirm präsentiert werden. Am Ende werden sowohl der Mittelwert sämtlicher Einzel-Reaktionszeiten in ms als auch die Anzahl der sog. Ausfälle (d.h. verpasste Stimuli, bei denen die Reaktionszeit mehr als 500 ms beträgt) als Ergebnisse gewertet.

Back Span Test / Reverse Digit Span Test

Der sogenannte Back Span Test oder Reverse Digit Span (RDS; Baddeley, 1992; Richardson, 2007) dient zur Testung des Arbeitsgedächtnisses, wobei die Aufgabenstellung darin besteht, Zahlenreihen (Bsp.: 3-7-5-4), die dem Probanden sukzessive Ziffer für Ziffer auf einem Computerbildschirm präsentiert werden, daraufhin in umgekehrter Reihenfolge wiederzugeben (Beispiellösung: 4-5-7-3). Begonnen wird mit einfachen 3-stelligen Zahlenreihen, die daraufhin pro Runde jeweils um eine Stelle erweitert werden, um den Schwierigkeitsgrad schrittweise zu steigern. Endpunkt ist die letzte korrekt wiedergegebene Zahlenkombination.

Alternative-Uses-Test

Beim sogenannten Alternative-Uses-Test (Christensen and Services, 1960) handelt es sich um einen Kreativitätstest, bei dem die Probanden mehrere Begriffe bzw. Gegenstände (z.B. Zeitung) vorgegeben bekommen, zu denen sie sich jeweils innerhalb von 2 Minuten möglichst viele, kreative Verwendungsmöglichkeiten (z.B. Papierflieger basteln) überlegen sollen. Die Probanden bekamen hier jeweils zwei Begriffe als Ausgangspunkt vorgegeben. Gewertet wurde die Anzahl an möglichst ausgefallenen Ideen zur kreativen Verwendung der Gegenstände. Einzige Vorgabe war, dass die Antworten ein Verb enthalten müssen und nicht doppelt aufgeführt sein dürfen.

2.7. Statistische Auswertung

2.7.1. Stimulanzenstudie (Koffein, MPH und Modafinil) – Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin

Zur Auswertung der kognitiven Testbatterie wurden für die einzelnen Teilbereiche vor dem Hintergrund des within-subject Prinzips jeweils Varianzanalysen (ANOVA) mit wiederholten Messungen durchgeführt. Betrachtet wurden also intraindividuelle Unterschiede hinsichtlich der kognitiven Testleistungen zwischen den beiden identisch konzipierten Testtagen. Dies geschah durch mehrfache Testung und mit Fokus auf den Faktor der Bedingung Verum-gegenüber Placebogabe am Haupttesttag. Entscheidend war also, für jeden kognitiven Einzelbereich die Frage zu beantworten, ob sich unter Einfluss einer der drei Stimulanzen ein signifikanter Unterschied in der kognitiven Leistung im Vergleich zur Placebobedingung zeigte.

Für die Ergebnisse der *cued* und *free recalls* der visuell sowie auditiv gelernten Begriffe wurden ebenfalls ANOVAs mit Mehrfachtestung benutzt. Hier lag das besondere Augenmerk im Falle der Berliner Stimulanzenstudie neben dem Faktor der Bedingung (Placebo/Verum) auf einer zusätzlichen Unterscheidung im Hinblick auf die Zeitspanne zwischen Lernsession und Gedächtnisabfrage, um Rückschlüsse hinsichtlich Auswirkungen auf Kurzzeit- und Langzeitgedächtnisformierung zu ermöglichen. Hierbei muss man sich ins Gedächtnis rufen, dass die gelernten Begriffe bei dieser Studie sowohl einmal direkt nach der Lernsession (kurz- bis mittelfristiges Gedächtnis) als auch nochmals 24h später (Langzeitgedächtnis) abgeprüft wurden. Es wurde also untersucht, ob sich die Anzahl der gemerkten Begriffe unter Einfluss der Stimulanzen signifikant erhöht und falls ja, ob dies eher durch einen Effekt auf das Kurzzeit- oder das Langzeitgedächtnis zurückzuführen ist.

Sämtliche behavioralen Daten wurden mithilfe von IBM SPSS Statistik, Version 23 analysiert, wobei ein α -Fehler von $p < .05$ als signifikant angesehen wurde.

2.7.2. GHREEN (Ghrelin) – Max-Planck-Institut für Psychiatrie München

Bei der GHREEN-Studie wurde bei der Auswertung der Gedächtnisaufgabe im MRT mittels Varianzanalysen (ANOVA) mit wiederholten Messungen neben der Bedingung Ghrelin vs. Placebo besonders auf einen möglichen Unterschied zwischen Kodierung und Konsolidierung der Gedächtnisinhalte geachtet. So beschreibt der Begriff Enkodierung vereinfacht gesagt den Erstkontakt des dargebotenen Lerninhalts mit dem Gehirn und die darauffolgende Zwischenspeicherung im Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis. Konsolidierung hingegen den Transfer von Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis durch strukturelle und biochemische Vorgänge auf synaptischer Ebene (Gruber, 2011). Diese Unterscheidung spielt eine wichtige Rolle, da am Haupttesttag von den Probanden im MRT jeweils zwei große Lernblöcke absolviert wurden, von denen jedoch nur der zweite tatsächlich unter dem Einfluss von Verum/Placebo stand. Vgl. hierzu [Abb. 3](#): Die erste Verum-/Placebogabe erfolgte erst vor dem zweiten Lernblock. Somit ist eine Auswertung des kognitiven Outcomes zwischen den beiden Lernblöcken von besonderem Interesse, da beim ersten Lernblock ohne effektiven Einfluss der Verum-/Placebobedingung nur die Konsolidierung, nicht aber die Enkodierung der Begriffe betroffen sein konnte. Der zweite Lernblock, der hingegen von Anfang an unter Einfluss des Verums/Placebos stand, konnte trotz der kurzen Halbwertszeit von Ghrelin von weniger als 30 Minuten (Akamizu et al., 2004) zumindest potentiell sowohl hinsichtlich Enkodierung als auch Konsolidierung beeinflusst sein. Als Konsequenz wurde der erste Lernblock vor Injektion bei der Auswertung als stellvertretend für die Konsolidierung gewertet, der zweite nach Injektion unter Einfluss von Ghrelin bzw. Placebo dementsprechend als Korrelat für die Enkodierung. Zusätzlich wurde bei den während der MRT durchgeführten Lernsessions im Rahmen der Auswertung darauf geachtet, zwischen „Nahrung“ und „Neutral“-Begriffen zu unterscheiden, da Ghrelin wie bereits in der Einleitung beschrieben eine elementare Rolle im Hunger- und Energiestoffwechsel des Körpers spielt. Zusammengefasst fußte die Analyse der kognitiven Daten aus dem MRT-Lerntask also auf einer intraindividuellen Aufschlüsselung der Ergebnisse nach den folgenden Faktoren:

- 1) Bedingung am Haupttesttag: Placebo vs. Ghrelin
- 2) Art der gelernten Begriffe: „Nahrung“ vs. „Neutral“
- 3) Unterscheidung zwischen den beiden Lernblöcken: Enkodierung vs. Konsolidierung

Eine besondere Bedeutung kam bei der Auswertung der zusätzlichen Berechnung der statistischen Teststärke (Power) zu, welche einerseits den Haupteffekt zwischen Placebo- und Verumbedingung, andererseits den Zusammenhang zwischen Testbedingung und zeitlicher Auflösung bzw. Reizdarbietung des Stimulus (Screenshot) beleuchten sollten. Diese wurden

mithilfe von G*Power 3 (Faul et al., 2007) für jeden Free recall, Location-cued recall und einen gemeinsamen Wert der beiden separat berechnet, um die beiden Faktoren Zeitliche Latenz (Dauer zwischen Präsentation des Lerninhalts und Abfrage) und Stimulus (Art und Lokalisation des zu lernenden Begriffs) in Bezug auf die Effektgröße der Testbedingung (Placebo vs. Ghrelin) besser evaluieren zu können.

Bezüglich der Auswertung der Kognitiven Testbatterie wurden Varianzanalysen (ANOVA) mit wiederholten Messungen benutzt. Fokus der Datenanalyse lag hier alleinig auf der Gegenüberstellung der kognitiven Leistungen unter Ghrelin- bzw. Placeboeinfluss in den einzelnen Tests im Sinne des intraindividuellen Studiendesigns.

Sämtliche behavioralen Daten aus dem MRT-Task sowie der kognitiven Testbatterie wurden mit IBM SPSS Statistik, Version 22 (IBM, Armonk, New York) analysiert, wobei ein α -Fehler von $p < .05$ mit einem Konfidenzintervall von 95% als signifikant gewertet wurde. Darüber hinaus kamen für die kognitive Testbatterie sowie den gemeinsamen Ergebniswert aus Free und Cued recall Bayessche ANOVAs mit Mehrfachtestung und zuvor festgelegten Skalenparametern zum Einsatz (JASP, Version 0.7.5.6; jasp-stats.org).

3. Ergebnisse

Um eine möglichst strukturierte und übersichtliche Darstellung der Ergebnisse zu ermöglichen, werden die kognitiven Daten an dieser Stelle zunächst für jede der vier untersuchten Substanzen einzeln präsentiert, bevor dann im Anschluss der übergreifende Vergleich zwischen den potentiellen Stimulanzen gezogen wird. Dieses Vorgehen scheint sinnvoll, da im zugrundeliegenden placebo-kontrollierten, intraindividuellen Studiendesign der Fokus ebenfalls zunächst auf einem direkten Vergleich der kognitiven Leistung zwischen Verum- und Placebobedingung liegt, bevor die Ergebnisse der vier Substanzen auf einer nächsten Ebene einen Vergleich untereinander zulassen. In diesem Abschnitt werden die Ergebnisse aufgeführt, graphisch illustriert und in einen groben Kontext zum bisherigen Forschungsstand gesetzt. Die ausführliche Diskussion und kritische Interpretation der Ergebnisse folgt dann in Kapitel 4.

3.1. Ergebnisse unter Einfluss von Koffein

Betrachtet man die kognitiven Daten in Bezug auf Koffein, dargestellt in [Abb. 5](#) und [Tab. 2](#), so zeigt sich für die im MRT gelernten Begriffe weder im unmittelbaren free recall noch im zeitversetzten free recall 24 Stunden später ein signifikanter Unterschied zwischen Verum- und Placebobedingung.

BOMAT, Back Span Test und Alternate Uses Test zeigten ebenfalls keine Effekte von Koffein. Im Bereich der Informationsverarbeitung (ZVT) zeigte sich hinsichtlich der benötigten Zeit zum Absolvieren der Aufgaben ein nichtsignifikanter Trend zugunsten von Koffein gegenüber Placebo. Der PVT ergab einen deutlichen signifikanten Effekt von Koffein sowohl auf die Reaktionszeit an sich, also die Zeit, die der Proband benötigte, um auf einen visuellen Stimulus zu reagieren, als auch auf die sogenannten Ausfälle - die Anzahl an Stimuli, auf die von Seiten des Probanden keine rechtzeitige Reaktion erfolgte. Die Probanden reagierten unter Koffeineinfluss also einerseits deutlich schneller auf die dargebotenen Stimuli, andererseits akkurater, indem sie weniger Stimuli verpassten.

Bezüglich der subjektiven Einschätzung der Probanden hinsichtlich Gelassenheit und Müdigkeit am Ende des Haupttesttags (siehe [Tab. 2](#)) fand sich kein Unterschied zwischen Koffein- und Placebobedingung. Die Probanden fühlten sich also subjektiv nicht wacher unter Koffeineinfluss, obwohl sie in den Tests ein signifikant gesteigertes Aufmerksamkeits- und Konzentrationsniveau zeigten.

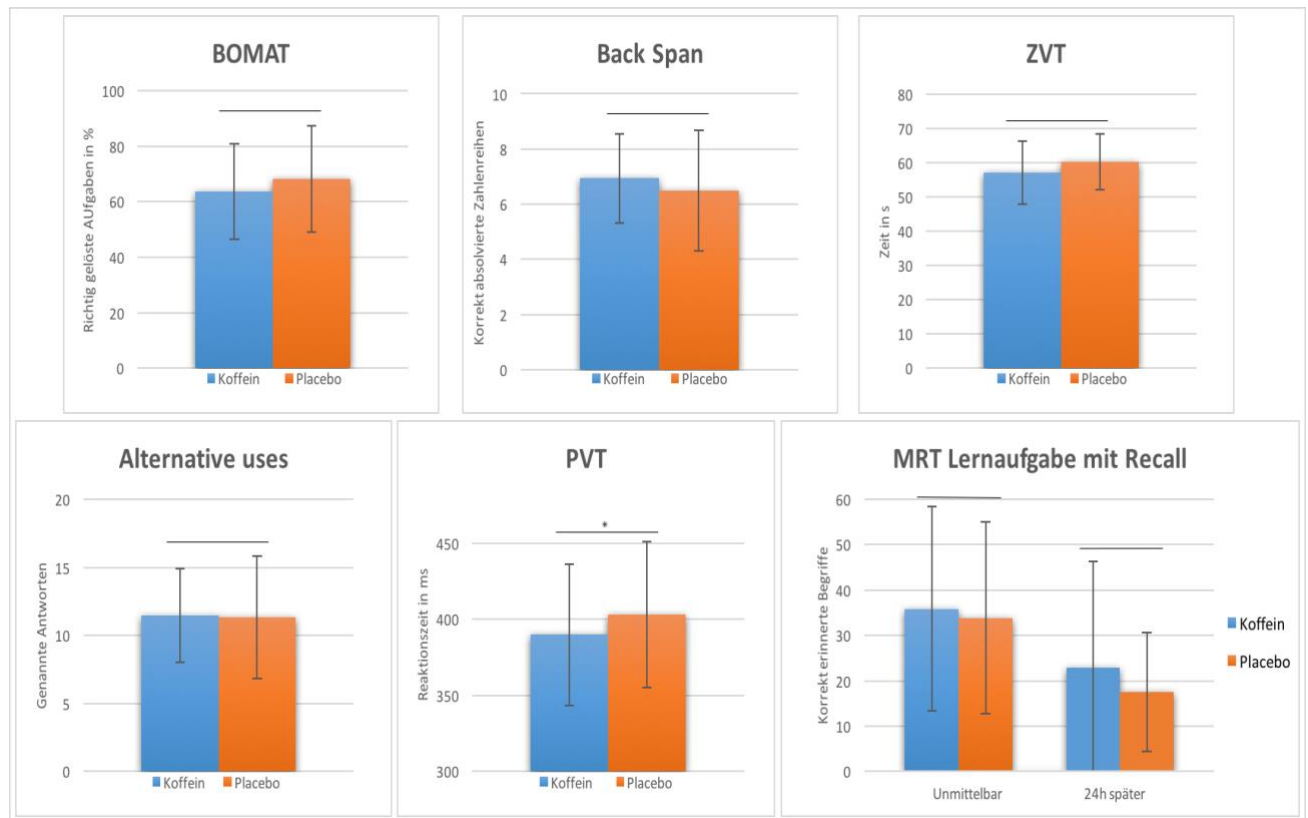


Abb. 5: Graphische Darstellung der Ergebnisse der kognitiven Testbatterie unter Koffeineinfluss anhand von Mittelwert und Standardabweichung. Im Rahmen der Gedächtnisaufgabe im MRT wurden die gelernten Begriffe einmal unmittelbar nach dem Lernen und einmal 24h später abgeprüft. *: signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($p < .05$); **: hochsignifikanter Unterschied ($p < .01$)

	Test	Placebo		Koffein		Koffein vs Placebo	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	F-Wert	p-Wert
Lernen visueller Inhalte (MRT-Task)	Direkter Free recall – richtig	33.88	21.22	35.81	22.53	F(1,15) = 0.58	.455
	Verzögerter (delayed) recall nach 24h - richtig	17.56	13.13	22.81	23.44	F(1,15) = 1.00	.333
Logik und Auffassungsgabe	BOMAT – richtige Lösungen in %	68.32	19.09	63.72	17.11	F(1,15) = 0.64	.435
Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	ZVT – in s	60.38	8.09	57.21	9.30	F(1,15) = 2.42	.140
Arbeitsgedächtnis	Back Span - richtig	6.50	2.19	6.94	1.61	F(1,15) = 0.79	.387
Kreativität	Alternate Uses Test - Anzahl	11.35	4.50	11.48	3.44	F(1,15) = 0.03	.862
Aufmerksamkeit und Reaktionszeit	PVT – Reaktionszeit in ms	403	47.8	390	46.4	F(1,15) = 14.9	.002**
	PVT – Fehlstarts	0.31	0.7	0.18	0.40	F(1,15) = 0.65	.432
	PVT – Ausfälle	12	15.8	7.6	8.5	F(1,15) = 5.18	.038*
Subjektive Einschätzung	Müdigkeit	1.3	0.9	1.0	1.0	F(1,15) = 1.74	.208
	Gelassenheit	2.7	0.6	2.8	0.7	F(1,15) = 0.52	.484

Tab. 2: Mittelwerte \pm Standardabweichung (St.abw.) der Ergebniswerte der kognitiven Tests unter Koffein- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Koffeinbedingung und Placebobedingung. Grau hinterlegt sind relevante Ergebnisse von Tests, die außerhalb der gemeinsamen Testbatterie durchgeführt wurden.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

3.2. Ergebnisse unter Einfluss von Methylphenidat

Sämtliche Ergebnisse zu MPH sind in [Abb. 6](#) und 7 sowie [Tab. 3](#) dargestellt. Im Gegensatz zu Koffein zeigte sich im Falle von MPH bei der Lernaufgabe im MRT ein signifikanter Effekt unter MPH-Einfluss. Es zeigte sich bereits unmittelbar nach der Lernsession durchgeführten Recall eine signifikant bessere Gedächtnisleistung als unter Placebo, wobei sich dieser Effekt im Rahmen der Begriffsabfrage am darauffolgenden Tag (*Delayed recall*) noch ausgeprägter darstellte. Wie den grau hinterlegten Werten in [Tab. 3](#) sowie den Diagrammen in [Abb. 7](#) zu entnehmen ist, galt dieser Effekt nicht nur für die visuellen Lerninhalte, d.h. die über einen Bildschirm präsentierten Begriffe, sondern auch für die auditiven Lerninhalte.

Im Kontrast hierzu waren in den restlichen Bereichen der Testbatterie mit einer Ausnahme (PVT) keinerlei Tendenzen auszumachen. So zeigten sich sowohl beim BOMAT als auch beim Back Span-Test kein Unterschied zwischen Verum- und Placebobedingung in den Bereichen Logik und Arbeitsgedächtnis. Gleiches galt für ZVT und PVT, wobei die Probanden beim PVT tendenziell etwas besser unter Placebo abschnitten, jedoch ohne eine signifikante Effektgröße zu erreichen. Somit ließ sich auch in den Bereichen Psychomotorik und Aufmerksamkeit kein nennbarer Effekt für oder gegen MPH feststellen.

Nur im Alternate uses-Test zeichnete sich ein signifikanter Effekt zugunsten von MPH ab.

Darüberhinaus interessant war die Selbsteinschätzung der Probanden in Hinblick auf den Faktor Müdigkeit, welche außerhalb der kognitiven Tests durchgeführt wurde. Wie die grau hinterlegten Werte in [Tab. 3](#) und [Abb. 7](#) zeigen, fühlten sich die Probanden unter MPH-Einfluss signifikant weniger müde bzw. im Umkehrschluss wacher als unter Placebo. Dies passt generell in das Bild von MPH als klassisches Stimulans und Therapieoption für ADHS-Patienten.

Zusammengefasst lässt sich für den Einfluss von MPH auf kognitive Fähigkeiten in unserer Studie Folgendes festhalten: Während in den Bereichen Logik bzw. Verständnis (BOMAT), Arbeitsgedächtnis (Back Span), Informationsverarbeitung (ZVT) und Psychomotorik bzw. Reaktionszeit (PVT) kein Effekt sichtbar wurde, zeigten die Probanden bei sämtlichen Lernaufgaben, egal mit visuellem oder auditivem Input, sowie bei der Testung ihrer Kreativität (Alternate uses-Test) eine signifikant bessere Leistung als unter Placebo. So konnten sich die Probanden unter MPH-Einfluss deutlich mehr zuvor gehörte oder gesehene Begriffe merken und später bei der Abfrage korrekt wiedergeben, wobei sie im Vergleich zum direkten Recall beim verspäteten Recall 24 Stunden nach dem eigentlichen Lernen nochmals signifikant besser abschnitten. Zusätzlich verspürten die Probanden unter Einfluss von MPH signifikant weniger Müdigkeit.

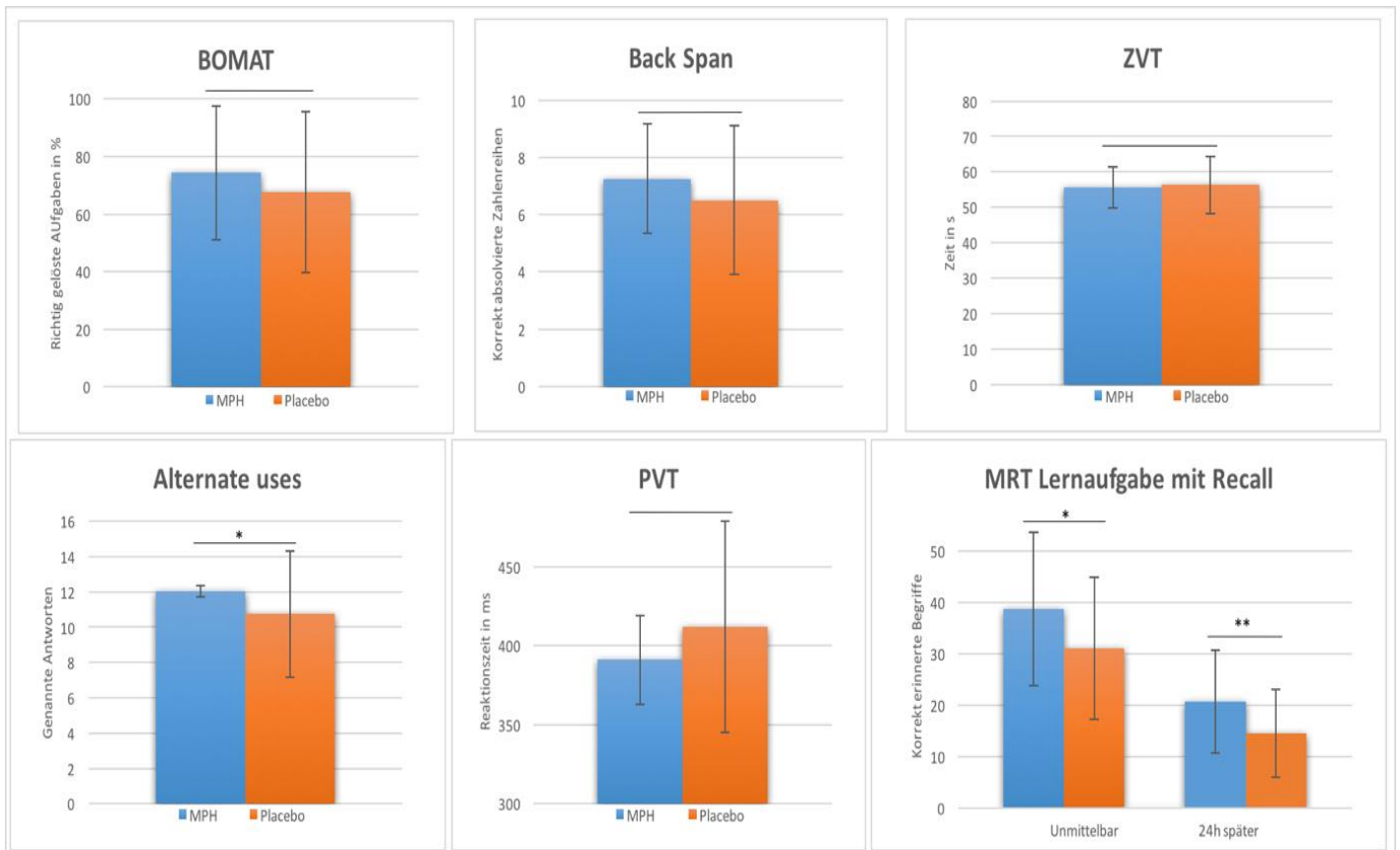


Abb. 6: Graphische Darstellung der Ergebnisse der kognitiven Testbatterie unter Methylphenidateinfluss anhand von Mittelwert und Standardabweichung. Im Rahmen der Gedächtnisaufgabe im MRT wurden die gelernten Begriffe einmal unmittelbar nach dem Lernen und einmal 24h später abgeprüft. *: signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($p < .05$); **: hochsignifikanter Unterschied ($p < .01$)

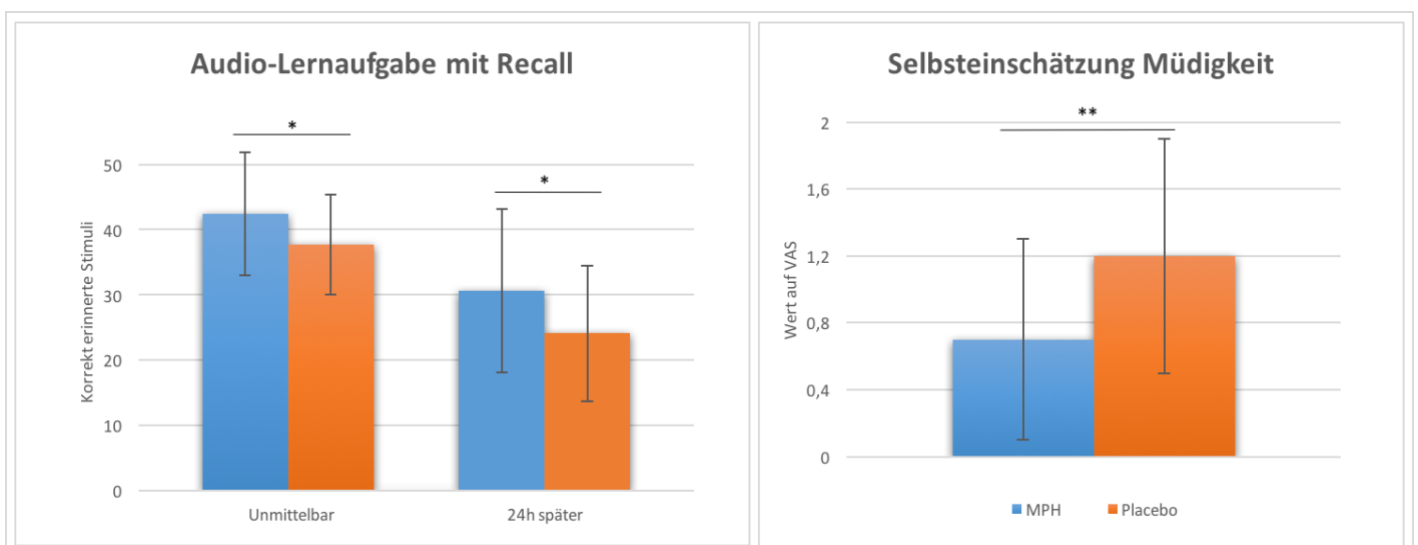


Abb. 7: Graphische Darstellung der außerhalb der Testbatterie durchgeführten Tests unter Methylphenidateinfluss anhand von Mittelwert und Standardabweichung. Im Rahmen der zusätzlichen auditiven Gedächtnisaufgabe wurden die gelernten Begriffe ebenfalls einmal unmittelbar nach dem Lernen und einmal 24h später abgeprüft. *: signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($p < .05$); **: hochsignifikanter Unterschied ($p < .01$)

Kognitive Domäne	Test	Placebo		Methylphenidat		Methylphenidat vs Placebo	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	F-Wert	p-Wert
Lernen visueller Inhalte (MRT-Task)	Direkter Free recall – richtig	31.07	13.79	38.67	14.95	F(1,14) = 5.88	.029*
	Verzögerter (delayed) recall nach 24h - richtig	14.47	8.62	20.67	10.05	F(1,14) = 12.77	.003**
Logik und Auffassungsgabe	BOMAT – richtige Lösungen in %	67.54	27.94	74.38	23.24	F(1,15) = 1.05	.322
Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	ZVT – in s	56.37	8.06	55.65	5.82	F(1,15) = 0.11	.741
Arbeitsgedächtnis	Back Span - richtig	7.25	2.59	7.06	1.91	F(1,15) = 0.13	.718
Kreativität	Alternate Uses Test - Anzahl	10.75	3.57	12.04	0.32	F(1,15) = 5.82	.029*
Aufmerksamkeit und Reaktionszeit	PVT – Reaktionszeit in ms	412	66.6	391	28.2	F(1,15) = 3.05	.101
	PVT – Fehlstarts	1.3	3.9	2.1	6.1	F(1,15) = 1.42	.252
	PVT – Ausfälle	13.1	16.7	6.50	6	F(1,15) = 4.07	.062
Lernen auditiver Inhalte	Direkter Recall - richtig	37.69	7.66	42.44	9.39	F(1,15) = 4.71	.047*
	Verzögerter (delayed) recall nach 24h - richtig	24.13	10.4	30.63	12.48	F(1,15) = 5.59	.032*
Subjektive Einschätzung	Müdigkeit	1.2	0.7	0.7	0.6	F (1,15) = 15.5	.001**
	Gelassenheit	2.8	0.8	2.6	0.8	F (1,15) = 0.87	.364

Tab. 3: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Ergebnismittelwerte der kognitiven Tests unter Methylphenidat- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Methylphenidatbedingung und Placebobedingung. Grau hinterlegt sind relevante Ergebnisse von Tests, die außerhalb der gemeinsamen Testbatterie durchgeführt wurden.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

3.3. Ergebnisse unter Einfluss von Modafinil

Unter Modafinileinfluss fanden sich die in [Abb. 8](#) und [Tab. 4](#) dargestellten Ergebnisse. Betrachtet man die Säulendiagramme für BOMAT, Back Span und ZVT, so zeigt sich, dass weder in den Bereichen Logik und Arbeitsgedächtnis, noch hinsichtlich der exekutiven Fähigkeiten ein Unterschied zwischen Modafinil- und Placebobedingung auszumachen war. Gleiches galt für den Kreativitätstest Alternate uses. Betrachtet man die Ergebnisse des PVT, also die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit über eine Dauer von mehreren Minuten auf einem hohen Niveau aufrechtzuerhalten und dementsprechend schnell auf visuelle Stimuli zu reagieren, so ließ sich zwar ein positiver Trend unter Modafinil nachweisen, welcher dazu führte, dass die Probanden im Test eine kürzere Reaktionszeit zeigten als unter Placebo, jedoch nicht auf einem signifikanten Niveau.

Untersucht man die Ergebnisse der innerhalb des MRT-Scanners absolvierten Lern- und Gedächtnisaufgaben, so war bei den visuell gelernten Begriffen weder im direkten Recall noch 24h später ein relevanter Unterschied zwischen Modafinil- und Placebobedingung feststellbar. Betrachtet man allerdings die Ergebnisse der zusätzlich (außerhalb des Scanners) durchgeführten Lernaufgabe mit auditivem Input (False memory Test) samt Köderbegriffen (siehe [Abb. 9](#) sowie die grau hinterlegten Daten in [Tab. 4](#)), so zeigte sich im Rahmen des unmittelbaren Recalls bei der Wertung der genannten Köderbegriffe unter Modafinileinfluss ein hoch signifikanter Wert mit deutlich weniger fälschlich genannten Köderbegriffen. Interessanterweise war dieser Effekt beim verspäteten Recall am nächsten Tag nicht mehr signifikant nachweisbar. Darüberhinaus zeigte die subjektive Einschätzung der Probanden hinsichtlich Müdigkeit (vgl. [Abb. 9](#) unten), parallel zu MPH, unter Modafinil einen signifikanten Effekt auf diesen Parameter. So gaben die Probanden an, sich unter Modafinileinfluss im Schnitt deutlich weniger müde zu fühlen als unter Placeboeinfluss.

In der Summe zeigen die kognitiven Daten unter Modafinil in den durch die gemeinsame Testbatterie abgedeckten Bereichen Logik, Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitung, Kreativität, Aufmerksamkeit sowie dem Lernen visueller Begriffe keinerlei signifikante Wirkung gegenüber der Placebobedingung. Allerdings zeigte sich bei der auditiven Lernaufgabe (False memory test) ein isolierter Effekt von Modafinil im Rahmen des unmittelbaren Recalls. So nannten die Probanden unter Modafinileinfluss deutlich weniger Köderbegriffe. Zudem fühlten die Probanden sich unter Modafinileinfluss signifikant weniger müde als unter Placebo, ein Ergebnis, das in Einklang steht mit Modafinils klassischer klinischer Wirkung und Einsatzgebiet.

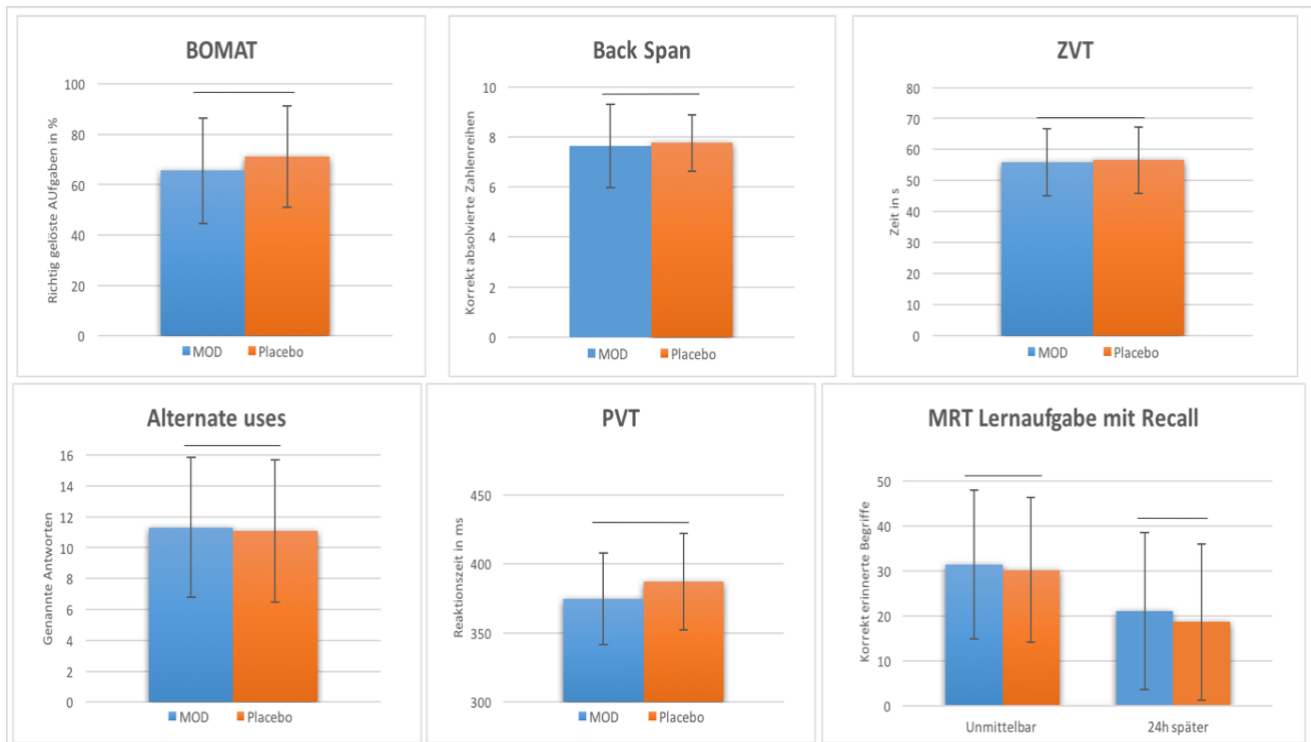


Abb. 8: Graphische Darstellung der Ergebnisse der kognitiven Testbatterie unter Modafinileinfluss anhand von Mittelwert und Standardabweichung. Im Rahmen der Gedächtnisaufgabe im MRT wurden die gelernten Begriffe einmal unmittelbar nach dem Lernen und einmal 24h später abgeprüft. *: signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($p < .05$); **: hochsignifikanter Unterschied ($p < .01$)

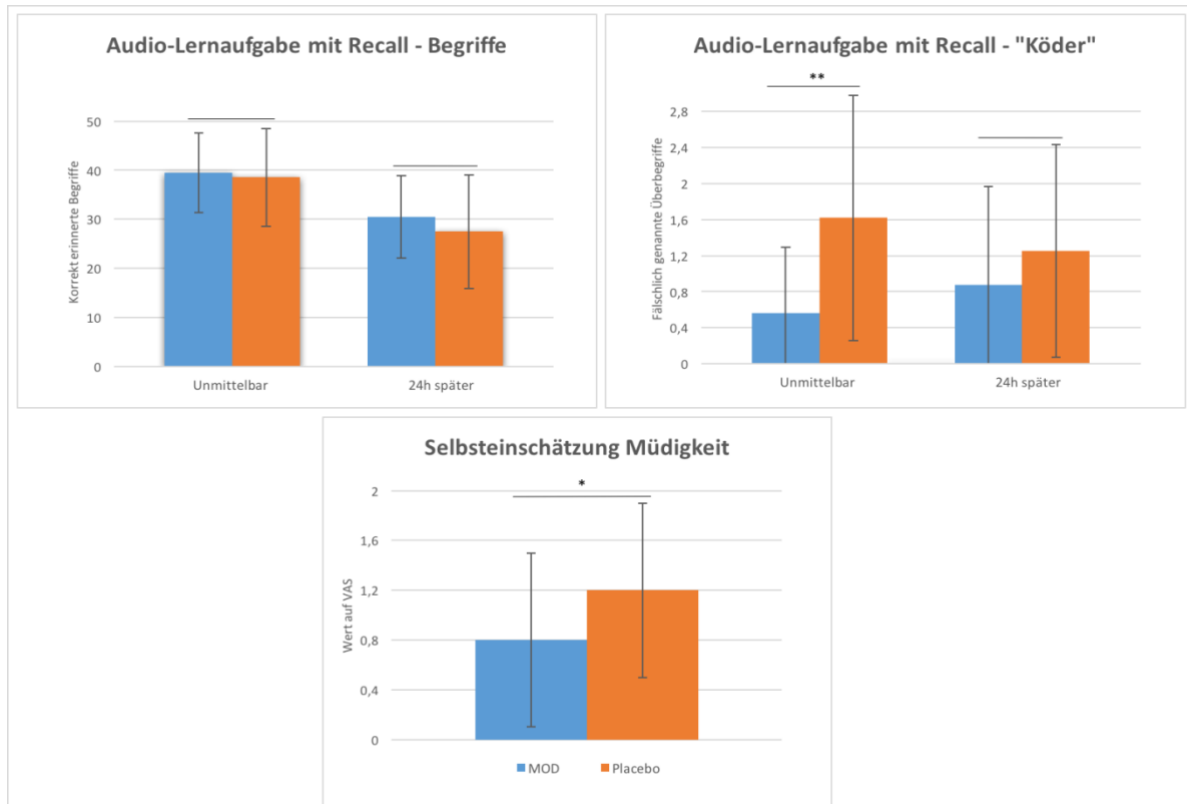


Abb. 9: Graphische Darstellung der außerhalb der Testbatterie durchgeführten Tests unter Modafinileinfluss anhand von Mittelwert und Standardabweichung. Im Rahmen der zusätzlichen auditiven Gedächtnisaufgabe wurden die gelernten Begriffe einmal unmittelbar nach dem Lernen und einmal 24h später abgeprüft. Zusätzlich wurde die Anzahl der fälschlich genannten Köderbegriffe gewertet. *: signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($p < .05$); **: hochsignifikanter Unterschied ($p < .01$)

Kognitive Domäne	Test	Placebo		Modafinil		Modafinil vs Placebo	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	F-Wert	p-Wert
Lernen visueller Inhalte (MRT-Task)	Direkter Free recall – richtig	30.19	16.05	31.38	16.62	F(1,15) = 0.35	.564
	Verzögerter (delayed) recall nach 24h - richtig	18.63	17.36	21.06	17.44	F(1,15) = 1.16	.299
Logik und Auffassungsgabe	BOMAT – richtige Lösungen in %	71.20	20.19	65.52	20.80	F(1,15) = 0.85	.372
Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	ZVT – in s	56.59	10.71	55.88	10.75	F(1,15) = 0.22	.647
Arbeitsgedächtnis	Back Span - richtig	7.75	1.13	7.63	1.67	F(1,15) = 0.06	.814
Kreativität	Alternate Uses Test - Anzahl	11.10	4.61	11.31	4.54	F(1,15) = 0.06	.810
Aufmerksamkeit und Reaktionszeit	PVT – Reaktionszeit in ms	387	34.9	375	33.1	F(1,15) = 2.82	.114
	PVT – Fehlstarts	0.25	0.45	0.06	0.25	F(1,15) = 1.9	.188
	PVT – Ausfälle	6.6	7.2	4.5	6.5	F(1,15) = 1.07	.318
Lernen auditiver Inhalte	Direkter Recall – richtige Begriffe	38.56	9.95	39.50	8.11	F(1,15) = .24	.632
	Direkter Recall – genannte “Köder”	1.62	1.36	0.56	0.73	F(1,15) = 10.1	.006*
	Verzögerter (delayed) recall nach 24h – richtige Begriffe	27.5	11.5	30.5	8.36	F(1,15) = 2.39	.143
	Verzögerter (delayed) recall nach 24h – genannte “Köder”	1.25	1.18	0.88	1.09	F(1,15) = 1.9	.188
Subjektive Einschätzung	Müdigkeit	1.2	0.7	0.8	0.7	F(1,15) = 6.36	.023*
	Gelassenheit	2.7	0.8	2.6	0.7	F(1,15) = 0.03	.857

Tab. 4: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Ergebniswerte der kognitiven Tests unter Modafinil- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Modafinilbedingung und Placebobedingung. Grau hinterlegt sind relevante Ergebnisse von kognitiven Tests, die außerhalb der gemeinsamen Testbatterie durchgeführt wurden.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

3.4. Ergebnisse unter Einfluss von Ghrelin

Vorbemerkung: Die Ergebnisse der kognitiven Daten, die im Rahmen der GHREEN-Studie am Max-Planck-Institut München erhoben wurden, wurden zum Teil bereits im Rahmen einer Publikation mit dem Titel “Ghrelin modulates encoding-related brain function without enhancing memory formation in humans“ veröffentlicht, die Teil der kumulativen Dissertation von N. Kunath ist (Kunath et al., 2016). Hier werden diese Daten jedoch im kompletten Umfang dargestellt und besprochen. Was darüberhinaus die fMRT-Daten der Studie angeht, so verweise ich auf diese Publikation.

Betrachtet man die kognitive Leistung der Probanden unter Ghrelin im Vergleich zu Placebo, dargestellt in [Abb. 10](#) und [Tab. 5](#), so zeigt sich, dass die Unterschiede zwischen den Bedingungen mit Ausnahme des Alternate uses-Tests marginal waren. Die Ergebnisse der Gedächtnisaufgabe im MRT ist aus Gründen der Übersichtlichkeit separat von der Testbatterie in [Abb. 11](#) und [Tab. 6](#) aufgeführt.

Zusammen mit den exakten Werten aus Tab. 5 zeigt sich, dass Ghrelin im Rahmen unserer Studie weder einen relevanten Einfluss auf das logische Verständnis (BOMAT) noch auf das Arbeitsgedächtnis (Back Span) ausübte. Gleiches gilt für die Domänen der Informationsverarbeitung (ZVT) und Aufmerksamkeit (PVT). Im Rahmen der Kreativitätstestung mittels Alternate Uses-Test schnitten die Probanden sogar unter Placebo etwas besser ab, nannten also mehr kreative Ideen der Nutzung eines Alltagsgegenstands als unter Ghrelineinfluss. Allerdings bewegten sich die Ergebnisse nicht im signifikanten Bereich.

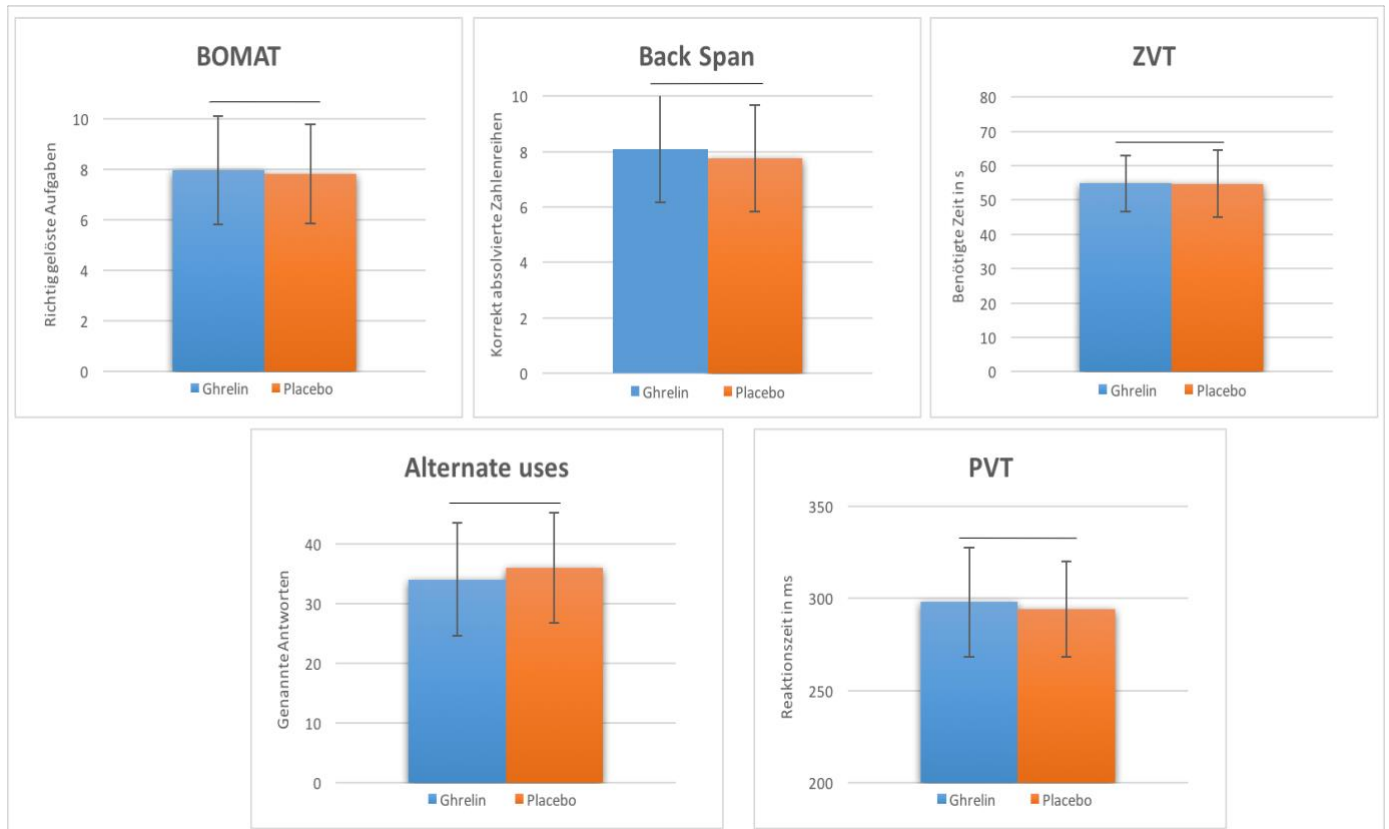


Abb. 10: Graphische Darstellung der Ergebnisse der kognitiven Testbatterie unter Ghrelineinfluss anhand von Mittelwert und Standardabweichung. *: signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($p < .05$); **: hochsignifikanter Unterschied ($p < .01$)

Kognitive Domäne	Test	Placebo		Ghrelin		Ghrelin vs Placebo	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	F-Wert	p-Wert
Logik und Auffassungsgabe	BOMAT – richtige Lösungen	7,81	1,97	7,95	2,13	F(1,20) = 0.115	.738
Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	ZVT – in s	54,72	9,76	54,81	8,13	F(1,19) = 0.004	.951
Arbeitsgedächtnis	Back Span – richtige Zahlenfolgen	7,76	1,92	8,1	1,95	F(1,20) = 0.660	.426
Kreativität	Alternate Uses Test - Antworten	36,0	9,2	34,05	9,43	F(1,20) = 2,49	.130
Aufmerksamkeit und Reaktionszeit	PVT – Reaktionszeit in ms	294,3	26,0	298,1	29,7	F(1,20) = 0.546	.469
	PVT – Ausfälle	4,86	3,86	5,71	5,04	F(1,20) = 1.283	.271

Tab. 5: Mittelwerte \pm Standardabweichung) der Ergebniswerte der kognitiven Tests unter Ghrelin- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Ghrelinbedingung und Placebobedingung.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

Betrachtet man die Ergebnisse der MRT-Lernaufgabe, dargestellt in [Abb. 11](#) und [Tab. 6](#), rein unter dem Aspekt der Bedingung Ghrelin vs. Placebo am Haupttesttag, so zeigt sich im Rahmen des intraindividuellen Designs sowohl beim *Free Recall* als auch beim *Cued Recall* und kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Bedingungen. Insgesamt schnitten die Probanden unter Placebo sogar etwas besser ab. In Zusammenschau mit den Diagrammen in [Abb. 11](#) wird ersichtlich, dass Ghrelin im Vergleich zu Placebo weder in der Subkategorisierung von Enkodierung vs Konsolidierung einen Unterschied erzielte, noch bei der Unterteilung der Lernbegriffe in „Nahrung“ (essensassoziiert) vs „neutral“.

Die auffallende Differenz zwischen der Anzahl der korrekt genannten Begriffen im *Free Recall* gegenüber dem *Cued Recall* trat unabhängig von der Bedingung sowohl unter Verum- als auch unter Placebobedingung auf.

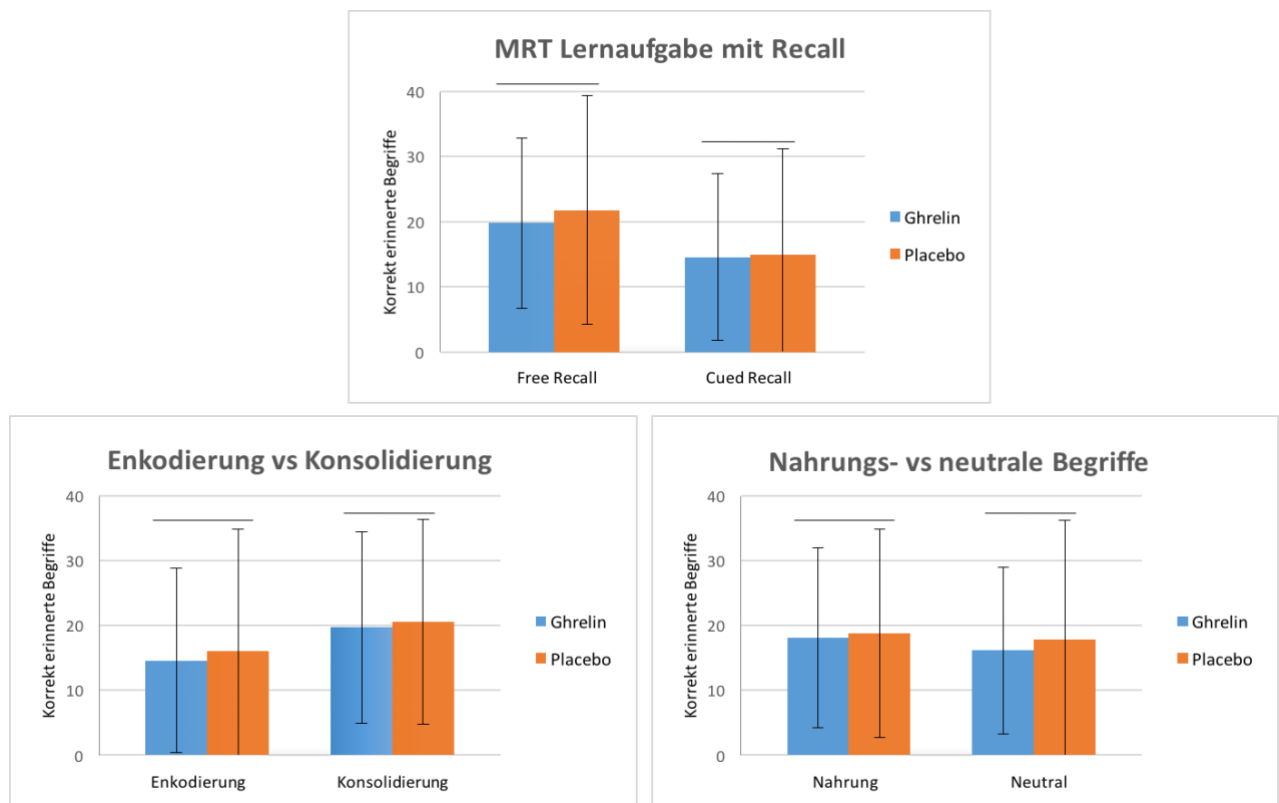


Abb. 11: Graphische Darstellung der Ergebnisse der MRT-Gedächtnisaufgabe samt Subkategorien unter Ghrelin- vs Placeboeinfluss anhand von Mittelwert und Standardabweichung.

*: signifikanter Unterschied zwischen den Bedingungen ($p < .05$); **: hochsignifikanter Unterschied ($p < .01$)

Lernen visueller Inhalte (MRT-Task)	Test	Placebo		Ghrelin		Ghrelin vs Placebo	
		Mittel wert	SD	Mittel wert	SD	F-Wert	p-Wert
Bedingung	Free recall nach 24h – richtig	21,76	17,58	19,81	13,09	F(1,20) = 1.169	.292
	Cued Recall nach 24h - richtig	14,95	16,31	14,57	12,84	F(1,20) = 0.045	.834
Zeitliche Auflösung	Enkodierung	16,10	18,85	14,62	14,23	F(1,20) = 0.210	.652
	Konsolidierung	20,62	15,81	19,76	14,77	F(1,20) = 0.218	.645
Stimulus	Nahrung	18,81	16,06	18,19	13,89	F(1,20) = 0.137	.715
	Neutral	17,90	18,37	16,19	12,89	F(1,20) = 0.645	.431

Tab. 6: Mittelwerte \pm Standardabweichung (SD) der Ergebniswerte der MRT-Gedächtnisaufgabe samt den Subkategorien Zeitliche Auflösung und Form der Stimuli unter Ghrelin- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Ghrelinbedingung und Placebobedingung.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

In [Tab. 7](#) findet sich eine komplette Aufschlüsselung der Daten mittels einer ANOVA mit Messwiederholung unter Rücksichtnahme auf die Faktoren Bedingung, zeitliche Auflösung und Stimulusart, die eine zusätzliche Aussage über die Korrelation der Faktoren untereinander zulässt. Diese Werte bestätigen, dass der Hauptfaktor *Bedingung*, also der Umstand, ob die Probanden am Haupttesttag Ghrelin oder Placebo verabreicht bekamen, keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Gedächtnisleistung erzeugte. Auch nicht in der Interaktion mit den anderen beiden Faktoren. Es zeigten sich lediglich Nebeneffekte im Hinblick auf die Faktoren *Zeit* und *Stimulus*, jedoch unabhängig von dem Faktor *Bedingung*. Dies wird besonders klar, wenn man sich nochmals [Abb. 11](#) vor Augen hält und die Lernblöcke Enkodierung und Konsolidierung isoliert gegenüberstellt, sowie die Bereiche Nahrung und Neutral.

	<i>Free Recall</i>	<i>Cued Recall</i>	<i>Gesamter Recall</i>
Bedingung (<i>Ghrelin vs Placebo</i>)	$F_{1,20} = 1.169, p = .292, \eta^2 = .055$	$F_{1,20} = 0.045, p = .834, \eta^2 = .002$	$F_{1,20} = 0.479, p = .497, \eta^2 = .023$
Zeit (<i>Enkodierung vs Konsolidierung</i>)	$F_{1,20} = 9.967, p = .005^{**}, \eta^2 = .333$	$F_{1,20} = 5.224, p = .033^*, \eta^2 = .207$	$F_{1,20} = 9.713, p = .005^{**}, \eta^2 = .327$
Stimulus (<i>Nahrung vs neutral</i>)	$F_{1,20} = 7.426, p = .013^*, \eta^2 = .271$	$F_{1,20} = 0.559, p = .463, \eta^2 = .027$	$F_{1,20} = 1.121, p = .302, \eta^2 = .053$
Bedingung x Zeit	$F_{1,20} = 0.035, p = .854, \eta^2 = .002$	$F_{1,20} = 0.011, p = .919, \eta^2 = .001$	$F_{1,20} = 0.024, p = .879, \eta^2 = .001$
Bedingung x Stimulus	$F_{1,20} = 0.946, p = .342, \eta^2 = .045$	$F_{1,20} = 0.066, p = .800, \eta^2 = .003$	$F_{1,20} = 0.371, p = .549, \eta^2 = .018$
Zeit x Stimulus	$F_{1,20} = 0.231, p = .636, \eta^2 = .011$	$F_{1,20} = 1.850, p = .189, \eta^2 = .085$	$F_{1,20} = 0.160, p = .693, \eta^2 = .008$
Bedingung x Zeit x Stimulus	$F_{1,20} = 0.623, p = .439, \eta^2 = .030$	$F_{1,20} = 1.079, p = .311, \eta^2 = .051$	$F_{1,20} = 1.021, p = .324, \eta^2 = .049$

Tab. 7: Die Darstellung der drei Ergebnisvariablen Free recall, Cued recall und eines gemeinsamen Werts dieser zwei anhand eines ANOVAs mit Messwiederholung unter Einbezug der Faktoren Bedingung (Ghrelin vs. Placebo), Zeit (Enkodierung vs. Konsolidierung) und Stimulus (Nahrung- vs. neutrale Begriffe) zeigt keinerlei signifikante Haupteffekte des Faktors Bedingung sowie keinerlei signifikante Interaktion zwischen der Bedingung und den beiden anderen Faktoren.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

Zusammenfassend lässt sich angesichts der kognitiven Ergebnisse unter Ghrelin sagen: Während die Hypothese der GHREEN-Studie aufgrund von zahlreichen kognitionsfördernden Hinweisen aus früheren Studien war, dass Ghrelin möglicherweise die Gedächtnisleistung der Probanden, v.a. in Bezug auf Essensbegriffe, verbessert, konnte letztlich weder im Rahmen der kognitiven Testbatterie noch der MRT-Lernaufgabe ein signifikanter Effekt von Ghrelin auf die kognitiven Fähigkeiten der Probanden beobachtet werden.

4. Diskussion

Die wichtigsten Ergebnisse der Stimulanzien-Studie waren bezogen auf Koffein ein signifikanter Effekt im Bereich Aufmerksamkeit und Reaktionszeit (PVT) sowie im unmittelbaren Free Recall hinsichtlich auditiver Lerninhalte.

Unter MPH-Einfluss ergaben sich positive Effekte im Bereich Kreativität (Alternate uses Test) sowie hinsichtlich beider Lernaufgaben (visuell und auditiv) sowohl im unmittelbaren Free Recall als auch im Rahmen des verzögerten Free Recalls 24 Stunden später.

Modafinil führte zu einem isolierten Effekt auf die Präzision des Lernens im Rahmen des unmittelbaren Free Recalls auditiver Lerninhalte (Köderbegriffe).

In den Ergebnissen der GHREEN-Studie ergaben sich unter Ghrelineinfluss keinerlei signifikante Effekte im Bereich Kognition.

In [Tab. 8](#) sind sämtliche kognitiven Ergebnisse der vier Testsubstanzen gesammelt dargestellt.

Kognitive Domäne	Test	CAF	MPH	MOD	GHR
Logisches Denken	BOMAT	↔	↔	↔	↔
Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung	ZVT	↔	↔	↔	↔
Arbeitsgedächtnis	BackSpan	↔	↔	↔	↔
Kreativität	Alternate uses Test	↔	↑	↔	↔
Aufmerksamkeit und Reaktionszeit	PVT - Reaktionszeit	↑	(↑)	(↑)	↔
	PVT – Zeitüberschreitung	↑	(↑)	↔	↔
Lernen visueller Inhalte im MRT (explizites Gedächtnis)	Direkter Free recall	↔	↑	↔	-
	Delayed free recall nach 24h	↔	↑	↔	↔
	Delayed cued recall nach 24h	-	-	-	↔
Lernen auditiver Inhalte (verbales Gedächtnis)	Direkter Recall – richtige Begriffe	↑	↑	↔	-
	Direkter Recall – genannte “Köder”	↔	↔	↑	-
	Delayed recall nach 24h – richtige Begriffe	↔	↑	↔	-
	Delayed recall nach 24h – genannte “Köder”	↔	↔	↔	-

Tab.8: Zusammenschau der Ergebnisse von gemeinsamer kognitiver Testbatterie und Lernaufgabe für jede der vier Testsubstanzen. ↑: Signifikanter Effekt zugunsten des Stimulans; ↓: Signifikanter Effekt zugunsten des Placebos; (↑): Trend Richtung Signifikanz zugunsten des Stimulans; (↓): Trend Richtung Signifikanz zugunsten des Placebos. ↔: kein Unterschied bzw. Trend auszumachen.
 - : keine Ergebnisse vorhanden; Grau hinterlegt: Ergebnisse von Tests außerhalb der gemeinsamen kognitiven Testbatterie

4.1. Bochumer Matrizentest (BOMAT)

Im BOMAT, einem Instrument zur Testung der Geschwindigkeit der Auffassungsgabe, logischem Verständnis und integrativen Funktionen fand sich wie [Tab. 8](#) zu entnehmen ist für keine der vier Substanzen ein Unterschied zwischen Verum und Placebo. Aus der zugrundeliegenden Datenlage der vier Substanzen bezüglich Kognition erschien möglich, dass sich unter Methylphenidat ein Effekt abzeichnen könnte, nachdem sich in einigen Studien eine positive Wirkung auf Problemlösung und Logik gezeigt hatte (Repantis et al., 2010; Bagot and Kaminer, 2014; Linssen et al., 2014). Allerdings ist hier die Datenlage kontrovers. Für Koffein und Modafinil hingegen werden in der Literatur nur vereinzelt und fast ausschließlich für Probanden mit Schlafentzug Effekte im Bereich Logik berichtet (Repantis et al., 2010; Kamimori et al., 2015). So zeigte sich für Koffein lediglich in einer Studie ein signifikanter Effekt auf den Bereich Problemlösung, allerdings handelte es sich hierbei im Gegensatz zu unserer Stimulanzenstudie um ein Studiendesign mit mehrmaliger Applikation der Testsubstanz über mehrere Wochen (Warburton, 1995). Was Modafinil betrifft, so zeigten die Probanden lediglich in einer Studie von Baranski et al. eine signifikant höhere Genauigkeit bzw. geringere Fehleranfälligkeit bei den durchgeführten Logiktests, allerdings wiederum mit Applikation der Testsubstanz über mehrere Sitzungen (Baranski et al., 2004; Bagot and Kaminer, 2014). Bezüglich Ghrelin war im Vorhinein kaum ein Effekt auf den Bereich logisches Verständnis und Auffassungsgabe erwartbar, da die positiven Ergebnisse bei gesunden Probanden unter Ghrelineinfluss sich fast ausschließlich auf die Domäne Gedächtnis und Lernen begrenzen (Diano et al., 2006; Atcha et al., 2009; Carlini et al., 2010a). Eine Übersicht hierzu gibt (Steiger et al., 2011).

Auf der Grundlage dieser sehr vereinzelt und widersprüchlichen (jeweils zwei Studien mit negativen bzw. positiven Ergebnissen) Evidenz im Bereich Logik ist es insgesamt nicht allzu verwunderlich, dass sich im Rahmen des BOMAT für keine unserer vier Testsubstanzen ein eindeutiger Effekt abzeichnete. Dies ist wohl einerseits darauf zurückzuführen, dass nur wenige Studien einen positiven Effekt im Bereich Logik nachweisen konnten, andererseits der Tatsache geschuldet, dass der BOMAT an sich eine sehr komplexe Aufgabe darstellt, da man den Begriff Logik am ehesten als die Summe vieler kognitiver Unterbereiche wie Aufmerksamkeit, Fokus, Auffassungsgabe, usw. verstehen kann. Dies erschwert im Gegensatz zu einem beispielsweise simplen Test der Reaktionszeit die Suche nach einem eindeutigen Effekt. Zumal im Rahmen der Stimulanzenstudie die jeweilige Testsubstanz lediglich einmalig verabreicht wurde.

4.2. Zahlen-Verbindungs-Test (ZVT)

Der Zahlen-Verbindungstests (ZVT) stellt einen Test dar, anhand dessen die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung und die Orientierung getestet werden.

Wie in [Tab. 8](#) dargestellt ließ sich für den ZVT ebenfalls für alle vier Testsubstanzen kein signifikanter Effekt zwischen Placebo- und Verumbedingung nachweisen.

In früheren Studien wurden bezüglich Koffein und Ghrelin dazu passend keine signifikanten Effekte auf diesem Gebiet vorbeschrieben (Übersicht: Steiger et al., 2011; Kuhman et al., 2015). Im Falle von Koffein sind die Hinweise auf kognitionsfördernde Effekte fast ausschließlich auf die Felder Aufmerksamkeit, Vigilanz und Arbeitsgedächtnis begrenzt (Haskell et al., 2005), während für Ghrelin im menschlichen Modell fast nur Effekte auf Schlaf, Gedächtnis und Stimmungslage beschrieben sind (Kluge et al., 2011; Steiger et al., 2011). Die Evidenz für Modafinil als Neuroenhancer hingegen bezieht sich vorwiegend auf die Bereiche Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, räumliche Orientierung sowie Gedächtnis, allerdings deutlich ausgeprägter bei Probanden mit vorausgegangenem Schlafentzug (Kelley et al., 2012; Khajuria and Khajuria, 2013), während auf dem Gebiet exekutiver Funktionen keine Effekte nachweisbar waren (Übersicht: (Battleday und Brem, 2015)). Bezüglich Methyphenidat konnte eine Metaanalyse zeigen, dass unter MPH-Einfluss mit 65 % der untersuchten Studien am häufigsten das Arbeitsgedächtnis positiv beeinflusst wurde. Knapp die Hälfte der Studien fand zusätzlich Hinweise auf eine förderliche Wirkung im Bereich Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung (Linssen et al., 2014). MPH war damit die einzige Testsubstanzen, für die ein signifikantes Ergebnis im ZVT erwartbar gewesen wäre.

Dass bei der von uns durchgeführten Stimulanzienstudie dennoch kein Effekt feststellbar war, mag daran liegen, dass in der Metaanalyse von Linssen et al. zwar genau wie bei der Stimulanzienstudie nur Studien mit einmaliger Applikation der Testsubstanzen eingeflossen sind, allerdings auch gezeigt werden konnte, dass der positive Effekt von MPH für den Bereich „perceptual speed“ invert dosis-abhängig ist, also bei einer geringen Dosis von 5 – 10 mg MPH die Informationsverarbeitung verbessert, während die Wirkung mit steigender Dosis wegfällt. Da im Rahmen der Stimulanzienstudie eine mittlere bzw. etwas höhere Dosis von 20 mg gewählt wurde, ist es möglich, dass sich hierdurch der fehlende Effekt im Rahmen des ZVT erklärt.

4.3. Back-Span-Test / Reverse Digit Span

Der Back Span-Tests, in dessen Rahmen das Arbeitsgedächtnis (Cowan, 2009) getestet wird, ergab wiederum hinsichtlich keiner der vier getesteten Substanzen einen signifikanten Effekt.

Im Gegensatz zu BOMAT und ZVT sprach die Datenlage aus früheren Studien zum Thema Kognition dafür, dass sich in diesem Bereich positive Effekte abzeichnen könnten. Unter anderem gibt es für Koffein vereinzelt Evidenz, dass es bei jungen, gesunden Probanden eine positive Wirkung auf Aufgaben im Bereich Arbeitsgedächtnis ausübt (Haskell et al., 2005). Was Methylphenidat und Modafinil angeht, sind bei einer Vielzahl der Studien Effekte auf dem Gebiet beschrieben (Repantis et al., 2010; Kelley et al., 2012; Linssen et al., 2014; Battleday and Brem, 2015). Lediglich im Falle von Ghrelin waren auf diesem Gebiet bisher keinerlei spezifische Wirkung auf das Arbeitsgedächtnis, dafür aber auf räumliches Lernen und Gedächtnis, vorbeschrieben (Atcha et al., 2009).

Sowohl bei der GHREEN- als auch der Stimulanzenstudie war jedoch für keine der vier Testsubstanzen ein Unterschied zwischen Verum- und Placebobedingung nachweisbar. Betrachtet man die vereinzelt Evidenz für Koffein auf diesem Gebiet genauer, so zeigt sich, dass die positive Wirkung von Koffein sich in der Studie von Haskell et al. lediglich auf die Reaktionszeit im Rahmen des durchgeführten Arbeitsgedächtnistests positiv auswirkte, und nicht auf die allgemeine Leistung. Betrachtet man die Studien, die den Modafinil-Effekt im Bereich Arbeitsgedächtnis untersuchen, und filtert diejenigen heraus, die den Back Span Test als Messinstrument verwendeten, so zeigt sich ein sehr gemischtes Bild. Die Mehrzahl der Studien verneinen unter Berücksichtigung dieses Kriteriums einen förderlichen Effekt von Modafinil (Müller et al., 2013; Pringle et al., 2013), während die beiden Studien, die einen positiven Effekt beschreiben zum einen statt dem intraindividuellen Studiendesign der Stimulanzenstudie ein weniger aussagekräftiges interindividuelles Design benutzten, bei dem kaum vergleichbare Testgruppen garantiert werden können, was die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden betrifft. Zum anderen bezogen sich die signifikanten Ergebnisse auf eine Testdosis von 100mg, während bei einer erhöhten Dosis von 200mg - wie bei der eigenen Stimulanzenstudie verabreicht – kein bzw. nur ein deutlich geringerer Effekt nachweisbar war (Turner et al., 2003; Randall et al., 2005).

Ähnliches gilt für Methylphenidat. Während Linssen et al. in ihrer Metaanalyse zu dem Ergebnis kommen, dass MPH in 65% aller Studien den Bereich Arbeitsgedächtnis positiv beeinflusst, scheinen hier mehrere Faktoren hineinzuspielen. Zum einen gibt es deutliche Unterschiede der MPH-Wirkung abhängig vom spezifischen Test, der zur Evaluation der Arbeitsgedächtnisleistung benutzt wird. So zeigte sich bei den Studien, die speziell den Back Span Test einsetzten, kaum positive Ergebnisse zugunsten MPH und wenn dann nur sehr inkonsistente. Bei im Vergleich zum Back Span-Test komplexeren Arbeitsgedächtnistests wie dem N-back-Test schnitten die Probanden unter MPH hingegen deutlich öfter signifikant besser ab (Elliott et al., 1997; Mehta et al., 2000; Linssen et al., 2014). Zum anderen ist bei MPH wohl

die verabreichte Dosis der Testsubstanz von besonderer Bedeutung. So prägten vor allem Husain und Mehta in ihrer Publikation die Hypothese der invertierten U-Kurve, derzufolge die Wirkung von MPH auf kognitive Fähigkeiten bei mittleren Dosierungen am stärksten ist, bei niedrigen und hohen hingegen gering (Husain and Mehta, 2011). Dazu passt, dass die Probanden bei Studien mit einer mittleren Testdosis von MPH (10 – 15mg) gegenüber Placebo tatsächlich häufiger besser abschnitten als unter höheren Dosierungen. Möglicherweise erklärt diese Kombination aus spezifisch verwendetem Back Span-Test und der vergleichsweise hoch angesetzten Dosierung von 20mg das Fehlen signifikanter Effekte.

In der Summe gab es also bei einmaliger Gabe der Testsubstanz für Koffein, Modafinil und Methylphenidat in der Fachliteratur einige wenige Hinweise auf eine Wirkung im Bereich Arbeitsgedächtnis, welche sich allerdings in unseren Daten nicht reproduzieren ließen.

4.4. Alternative uses Test

Der Alternative uses Test ist ein Instrument zur Messung der Kreativität. Da Kreativität als kognitive Domäne allerdings sehr abstrakt und damit schwer fassbar ist, stellt sich die Frage, ob Kreativität überhaupt objektiv messbar ist. Die Voraussetzung für eine objektive Messung einer Größe ist stets eine klar umrissene Definition und Zielsetzung ebendieser, auch genannt Testspezifität, also die Eignung eines Tests, eine präzise definierte Größe zu messen. Sucht man nach einer Definition von Kreativität, stößt man jedoch im Wesentlichen auf sehr konträre und schwammige Erklärungsversuche. 1980 definierte Sloane Kreativität am allerehesten als die Interpretation eines Stimulus bzw. Reiz jeder Art, in unserem Fall die Konfrontation mit einem Alltagsbegriff, auf eine Weise, die von der Interpretation der Allgemeinheit oder Mehrheit unserer Mitmenschen abweicht (Sloane et al., 1980). Demzufolge könnte man den überraschenden, ausgefallenen und vom Durchschnitt abweichenden Umgang mit einem Stimulus als Kreativität bezeichnen. Robert Epstein hingegen ist im gleichen Jahr noch in direkter Anlehnung an Sloanes Definition zu dem Schluss gekommen, dass eine Definition von Kreativität nicht nur undankbar, sondern darüberhinaus auch unmöglich ist, da im Konstrukt Kreativität zu viele nicht klar benennbare Faktoren aufeinandertreffen, die zudem im Übergang untereinander fließend sind (Epstein, 1980). Eine Messung von Kreativität scheint also auch heute noch wenn nicht unmöglich, dann zumindest extrem schwierig und schwer deutbar zu sein. Sicherlich ein Grund, weshalb Kreativität als Testbereich selten in kognitive Testbatterien inkludiert wird und eventuell eher als experimentelle Domäne gesehen wird, in der noch vieles im Dunklen liegt. Aufgrund dieser Lücke an Evidenz gab es zwar keine zugrundeliegenden Hinweise auf positive oder negative Interaktionen zwischen unseren vier Testsubstanzen und Kreativität, dafür jedoch ein weitestgehend unberührtes Testgebiet für eine komplexe kognitive Domäne mit Raum für überraschende Ergebnisse und Erkenntnisse.

[Tab. 8](#) zeigt, dass im Falle von MPH gegenüber der Placebobedingung ein signifikanter Effekt im Rahmen des Alternative Uses Test nachweisbar war. Allerdings sollte man hier vorsichtig mit vorschnellen Schlüssen sein zu behaupten, eine einzelne Dosis MPH mache von einer Stunde auf die nächste kreativ. Während ein statistisch signifikanter Wert zwar mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit eine Aussage über die Korrelation zweier Faktoren zulässt, sagt er gleichzeitig nichts über eine etwaige Kausalität aus und birgt bei einem Studiendesign mit Multiple Testing ein hohes Potential an falsch-positiven Ergebnissen. Vielmehr muss man sich wie oben bereits angesprochen fragen, was mit dem Alternative Uses Test tatsächlich gemessen wird. Da es darum geht, in möglichst kurzer Zeit viele „kreative“ Antworten zu finden und dabei nur die Anzahl, nicht aber der Grad der „Kreativität“ der Antworten objektiv gewertet werden kann, geht es bei dem Alternative Uses Test am ehesten um Originalität und Geschwindigkeit, diese anzuwenden. Da Kreativitätstests wie der Alternate Uses-Test aufgrund der Komplexität und unklaren Zielgröße von Kreativität als kognitivem Bereich kaum standardisierbar sind, ist auch die Aussagekraft schwer einzuschätzen. Es dürfte für die Leistung der Probanden im Rahmen des Alternate Uses Tests am wahrscheinlichsten eine erhebliche Rolle spielen, welchen Begriff die Probanden als Ausgangsstimulus vorgesetzt bekommen und welche Assoziationen die Probanden bezüglich dieses Begriffs bereits mitbringen. Haben die Probanden im Alltag ohnehin viel Bezug zu dem präsentierten Begriff, ist es auch wahrscheinlicher, dass sie diese Vorerfahrungen in Form von „kreativen“ Antworten verarbeiten bzw. nutzen können. Um das signifikante Ergebnis für MPH besser einschätzen zu können, sollte in zukünftigen Studien mit Kreativitätstestung also ein Test verwendet werden, der besser standardisierbar ist und eine klar benennbare Testgröße zum Ziel hat.

4.5. Psychomotorischer Vigilanz Test (PVT)

Der PVT ist ein Messinstrument zur Testung der Vigilanz. [Tab. 8](#) zeigt, dass sich der größte Effekt hinsichtlich des PVT unter Koffein ergab. Sowohl in Hinblick auf Reaktionszeit als auch auf Zeitüberschreitungen schnitten die Probanden unter Koffeineinfluss signifikant besser ab als unter Placebo, zeigten also eine deutlich verkürzte Reaktionszeit und verpassten weniger Stimuli. Dieser Effekt deckt sich mit früheren Ergebnissen, die Koffein sehr einheitlich einen positiven Einfluss auf ähnliche, einfach konzipierte Tests im Bereich Aufmerksamkeit, Reaktionszeit und Wachheit attestieren, vor allem in sog. „low arousal“ Zuständen, also Situationen, in denen der Grad der Wachheit eingeschränkt ist, z.B. durch frühe Morgenstunden, nach Schlafentzug oder während Nachtschichtarbeit (Tune, 2001; Smith, 2002; Kamimori et al., 2015). Die eigenen Ergebnisse zeigen darüberhinaus, dass Koffein auch in normal ausgeruhten Probanden ohne Umstände, die den Wachheitszustand beeinträchtigen, signifikant die kognitive Leistung in Bezug auf Aufmerksamkeit bzw. Vigilanz stärken könnte.

In Bezug auf Methylphenidat sind die Ergebnisse weniger eindeutig. Hier lassen sich lediglich nichtsignifikante Trends zugunsten von MPH gegenüber Placebo ablesen. In der Literatur sind die Ergebnisse zu möglichen Interaktionen zwischen MPH und Aufmerksamkeit widersprüchlich. Während Bagot et al. in ihrer Meta-Analyse bezüglich Jugendlicher und junger Erwachsener zwischen 12 und 25 Jahren zu dem Ergebnis kommen, dass MPH die Leistung der Probanden in aufmerksamkeits-basierten Aufgaben signifikant verbessert (Bagot and Kaminer, 2014), sehen Repantis et al. wiederum in ihrer systematischen Review-Analyse bezüglich Studien mit gesunden Probanden keinen positiven Effekt von MPH auf Aufmerksamkeit und Psychomotorik (Repantis et al., 2010).

Hier ist in Zukunft weitergehende Forschung nötig, idealerweise mit einer höheren Fallzahl als bei unserer Stimulanzienstudie und besonderem Augenmerk bei der Auswahl des Vigilanztestes, um etwaige Effekte zu verifizieren.

Über einen Zusammenhang zwischen Modafinil und Aufmerksamkeit gibt es konträre Befunde. Während unter anderem Baranski et al. auch für gesunde Probanden klare Hinweise auf eine positive Wirkung von Modafinil in diesem Bereich sehen (Baranski et al. 2004), kommen Battleday und Turner zu einem entgegengesetzten Fazit (Turner et al., 2003; Battleday and Brem, 2015). Dazwischen gibt es Befunde, die Modafinil bei gesunden, ausgeruhten Probanden einen leicht-positiven Effekt auf Aufmerksamkeit bescheinigen, während die eigentliche Wirkung von Modafinil erst bei Probanden mit Schlafentzug und dementsprechend niedrigerer Aktivitätslage des zentralen Nervensystems greift (Repantis et al., 2010).

In diese Datenlage reihen sich die eigenen PVT-Ergebnisse ein. Was die Reaktionszeit angeht, ließ sich nur eine schwache Tendenz zu Gunsten von Modafinil ablesen, in Bezug auf die Zeitüberschreitungen hingegen war keinerlei Unterschied zwischen Verum- und Placebobedingung nachweisbar. Diese Werte sind sicherlich zu schwach, um Modafinil einen positiven Effekt auf Aufmerksamkeit zu attestieren, interessant ist jedoch, dass die Probanden sich unter Modafinil-Einfluss trotz fehlendem Korrelat in den kognitiven Ergebnissen subjektiv signifikant wacher fühlten als unter Placeboeinfluss. Insgesamt konnten wir für Modafinil somit keinen klaren Hinweis für eine Interaktion mit Vigilanz oder Reaktionszeit nachweisen.

Gleiches gilt für Ghrelin. Hier zeigten sich für beide Testgrößen des PVT keinerlei Unterschiede zwischen Verum- und Placebobedingung, was aufgrund des Wirkmechanismus von Ghrelin als komplex wirkendes Neuropeptid dem bisherigen Stand seiner kognitiven Wirkung entspricht. (Kluge et al., 2011; Steiger et al., 2011). Direkte Hinweise auf eine Interaktion von Ghrelin mit dem Bereich Aufmerksamkeit und Reaktionszeit gibt es demnach auf der Grundlage unserer Daten weiterhin keine, zumal Ghrelin soweit bekannt im Gegensatz zu Koffein, MPH und Modafinil kaum Einfluss auf die cholin- oder catecholamin-assoziierten Hormonachsen (Acetylcholin, Dopamin, Noradrenalin, etc.) ausübt, welche klassischerweise mit der Regulierung und Steigerung des zentralnervösen Aktivitätsniveaus in Verbindung gebracht werden (Jones, 2008).

In der Summe zeigten sich bei unseren kognitiven Ergebnissen des PVT lediglich im Fall von Koffein ein signifikanter Effekt auf die Leistung im Vigilanztest. Dies kann als Hinweis dafür gewertet werden, dass Koffein schon bei einmaliger Applikation imstande ist, Ressourcen zu aktivieren, welche das Vigilanzniveau heben und damit sowohl die Reaktionszeit verkürzt als auch die Fehleranfälligkeit bei dieser Aufgabe verringert.

4.6. Lern- und Gedächtnisaufgaben

Die im Rahmen der visuellen und auditiven Lerntasks erhobenen Daten sind in [Tab. 8](#) dargestellt.

Lediglich für Methylphenidat zeigte sich sowohl mit Hinblick auf den unmittelbaren *Free Recall* als auch auf den *Free Recall* am Folgetag signifikante bis hochsignifikante Ergebnisse. Dieser Effekt ließ sich für MPH parallel auch bei der Aufgabenstellung mit auditivem Input reproduzieren: Unsere Ergebnisse bestätigen damit die allgemein in der Forschung vertretene Einschätzung von MPH als Gedächtnis-Enhancer auch bei gesunden Probanden (Repantis et al., 2010; Bagot and Kaminer, 2014; Beyer et al., 2014).

Von besonderem Interesse ist darüberhinaus der deutliche Sprung im Signifikanzniveau zwischen direktem Recall und verzögertem Recall, vor allem bei den visuell dargebotenen Lernbegriffen. Diese Tendenz kann derart gedeutet werden, dass MPH anscheinend generell die Gedächtnisleistung verbessert, allerdings im Vergleich von Kurzzeitgedächtnis (direkter Recall) zu mittel- bis langfristigem Gedächtnis (verzögerter Recall nach 24h) mit klarem Vorteil auf Seiten des längerfristigen Gedächtnisses. Dies passt zu Ergebnissen einer Studie von Linssen et al., in der für MPH im Rahmen eines Tests des deklarativen Gedächtnisses eine signifikante Wirkung auf den verzögerten Recall gezeigt wurde, während der unmittelbare Recall unbeeinflusst blieb (Linssen et al., 2012). Somit steht die These im Raum, dass MPH seine positive Wirkung auf Gedächtnisbildung bevorzugt auf die Konsolidierung von Lerninhalten ausübt, während die Enkodierung weniger betroffen scheint. Diese Annahme sollte in zukünftigen Studien in Bezug auf Faktoren für diese selektive Beeinflussung der Konsolidierung weiter untersucht werden. Eine mögliche Erklärung für diesen zeitversetzten Effekt auf das Lernen könnte in der Pharmakodynamik von MPH begründet sein. Nachdem wir wissen, dass MPH im ZNS die synaptische Dopaminkonzentration durch eine Hemmung der Wiederaufnahme desselben erhöht und am ehesten dadurch seine Wirkung auf Kognition ausübt, ist die Frage, wie schnell MPH nach Verabreichung diesen zentralen Dopamin-Effekt erreicht. Schabram et al. stellten hierzu in ihrer Studie mittels Darstellung des Dopamin-Stoffwechsels im ZNS via PET-Scans fest, dass die Modulation des Dopaminhaushalts durch MPH schon bei einmaliger Verabreichung zwei Wochen lang anhält (Schabram et al., 2014). Berücksichtigt man diese Erkenntnis, könnte man argumentieren, dass MPH seine Wirkung tendenziell eher langfristig entwickelt als kurzfristig.

Deutlich weniger eindeutig gestaltet sich die Einschätzung der Ergebnisse für Modafinil und Koffein. Wie [Tab. 8](#) zu entnehmen ist, ergaben sich bei der Testung des deklarativen Gedächtnisses mittels visuellem Input für beide Substanzen keinerlei signifikante Unterschiede. Bei der Gedächtnistestung mit akustisch dargebotenen Lernbegriffen hingegen waren für Koffein und Modafinil isolierte Effekte in Subkategorien auszumachen, die in Zusammenschau jedoch wenig konsistent wirken und daher nicht überinterpretiert werden sollten.

So schnitten die Probanden unter Koffeineinfluss ausschließlich im unmittelbaren Free Recall signifikant besser ab als unter Placeboeinfluss, während sich in den restlichen Parametern keine Unterschiede zwischen Verum- und Placebobedingung abzeichneten. Dies kann entweder als unspezifische Korrelation ohne weitere Relevanz bzw. falsch-positives Ergebnis bei Multiple Testing gesehen werden oder als Zeichen einer selektiven Wirkung von Koffein auf bestimmte Aspekte bzw. Umstände im Zusammenhang mit Gedächtnisbildung. In diesem Kontext fand Ruxton in einer Meta-Analyse Hinweise auf eine spezifische Wirkung von Koffein auf Aufgaben im Bereich Kurzzeitgedächtnis (Ruxton, 2008). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam Nehlig zwei Jahre später und führte diese selektive Wirkung auf Kurz- gegenüber Langzeitgedächtnis auf den Umstand zurück, dass Koffein, wie auch in den eigenen Daten gezeigt, in erster Linie einen akuten, positiven Effekt auf Aufmerksamkeit und Konzentration ausübt, welche elementare Vorraussetzungen für Lernen und Gedächtnisbildung sind, und damit am ehesten indirekt die Leistung des Kurzzeitgedächtnisses verbessern (Nehlig, 2010). Allerdings erklärt sich hierdurch nicht, warum sich im auditiven, aber nicht im visuellen Gedächtnistest ein positiver Effekt abzeichnete.

Bei Modafinil hingegen zeigte sich für auditive Lerninhalte ein solitärer Effekt in einem Teilaspekt des unmittelbaren *Free Recalls*, nämlich dem sog. False memory Test, bei dem nicht die korrekt erinnerten Begriffe gewertet werden, sondern die sogenannten Köderbegriffe. Wie schon im Ergebnisteil beschrieben, handelt es sich hierbei um Überbegriffe, die vom Inhalt her leicht mit den tatsächlich präsentierten Lernbegriffen assoziiert werden können, aber selbst nicht unter den Lernbegriffen sind. Also eine Art assoziative Falle. Gewertet wird die Anzahl der von den Probanden fälschlicherweise genannten Köderbegriffe.

Wie [Tab. 8](#) zu entnehmen ist, betraf das einzige signifikante Ergebnis bezüglich der Lern- und Gedächtnisaufgabe nur den auditiven Teil und darin ausschließlich die im direkten *Free Recall* genannten Köderbegriffe. Demnach nannten die Probanden unter Modafinil-Einfluss signifikant weniger falsche Köderbegriffe als unter der Placebobedingung.

Für sich allein genommen könnte dieses Ergebnis für einen spezifisch auf das Kurzzeitgedächtnis bezogenen positiven Effekt auf die Genauigkeit während des Lernprozesses hinweisen, also die Fähigkeit, Assoziationen, die mit dem gelernten Inhalt in Verbindung stehen (Köderbegriffe) aber nicht direkter Gegenstand der Lernaufgabe sind, auszublenden oder zu vernachlässigen. Eine mögliche Erklärung für diesen isolierten Effekt ist nicht ganz einfach zu finden, zumal die positiven Berichte über eine Interaktion von Modafinil und Lernen sehr rar

und auf Probanden mit Schlafentzug limitiert sind (Repantis et al., 2010). Allerdings gibt es Hinweise, die belegen, dass Modafinil zwar keinen Effekt auf explizites, also bewusstes Lernen (z.B. Einprägen einer Liste mit Worten) hat, dafür aber implizites, assoziatives Lernen, bei dem der Proband sich Inhalte unterbewusst bzw. nebenbei merkt, verbessert (Gilleen et al., 2014). Dies ist insofern relevant, da der False memory Test am ehesten in diese Kategorie des impliziten Lernens fällt bzw. darauf fußt, assoziative Inhalte einzuschätzen, zu kontrollieren und nicht fälschlicherweise als echte Lerninhalte einzuordnen. Es geht beim False memory Test also strenggenommen um eine Art gerichtete Fokussiertheit, die als Kontrollinstanz reine Assoziationen von tatsächlichem Lerninput unterscheidet (Gallo, 2010; Pardilla-Delgado and Payne, 2017). Dazu passt, dass Battleday et al. in ihrer Meta-Analyse zu dem Ergebnis kamen, dass Modafinil Lernen nur im Rahmen von komplexen Aufgabestellungen verbessert und darüberhinaus in vielen kognitiven Bereichen nicht die Leistung an sich, aber dafür die Genauigkeit und Präzision bei der Bearbeitung der Aufgaben erhöht (Battleday and Brem, 2015).

Gemeinsam mit der Erkenntnis, dass Probanden im *False memory Test* signifikant besser abschneiden, wenn sie sich in einem Zustand erhöhter Wachsamkeit (*state of high arousal*) befinden (Van Damme, 2013), könnte man mutmaßen, dass Modafinil, auch wenn wir dies in den einfachen Vigilanztests (PVT) nicht abbilden konnten, im Rahmen der um einiges komplexeren Gedächtnisaufgabe über seine Wirkung auf den Dopaminstoffwechsel (Minzenberg and Carter, 2008) Wachsamkeitslevel und Konzentration beim Einprägen der Begriffe akut erhöhte und so zu einem signifikant besserem Abschneiden im False memory Test führte. Eine allgemeine stimulierende Wirkung auf Gedächtnisbildung an sich folgt daraus allerdings nicht und selbst diese Erklärung scheint zugegebenermaßen etwas konstruiert, sodass man bei der Bewertung der Ergebnisse tendenziell zurückhaltend sein sollte. Offen bleibt nämlich immer noch die Frage, warum sich einerseits in sämtlichen anderen Teilbereichen der Gedächtnisaufgabe, egal ob verbal oder auditiv, keinerlei signifikante Effekte oder zumindest Tendenzen abzeichneten, und dieser Effekt andererseits im unmittelbaren *Free Recall* des False memory Tests nachweisbar war, aber nicht mehr im zweiten Recall nach 24h, was nur durch eine extrem zeitlich limitierte Modafinil-Wirkung auf das Kurzzeitgedächtnis erklärbar wäre. Berücksichtigt man die starke Spezifität des Ergebnisses in Verbindung mit dem hochsignifikanten Niveau muss man auch in Erwägung ziehen, dass es sich hierbei schlicht um einen systematischen Fehler handelt, dessen Ursprung im Nachhinein nicht mehr klar nachzuverfolgen ist.

Ghrelin kann die Blut-Hirn-Schranke passieren und seine Wirkung an multiplen Stellen im ZNS entfalten, darunter insbesondere an drei Wirkorten, die für Lern- und Gedächtnisprozesse maßgeblich sind: Hippocampus, Amygdala und dorsale Raphekerne (Ferrini et al., 2009). Die Wirkung von Ghrelin auf diese Gebiete basiert am allerehesten auf einer Interaktion mit den Neurotransmittersystemen Dopamin und Serotonin in diesem Bereich (Andrews, 2011). Carlini et al. waren 2002 wohl die Pioniere auf dem Gebiet Ghrelin und Kognition, als sie als Erste

zeigen konnten, dass intraventrikulär appliziertes Ghrelin die Retention von Gedächtnisinhalten bei Ratten verbessert (Carlini et al., 2002). Diano et al. stießen etwas später auf einer neurophysiologischen Ebene auf die Erkenntnis, dass Ghrelin im Mausmodell die Synapsendichte im Hippocampus erhöht und gleichzeitig die Bildung von LTPs (*Long-term-potentiation*) - einem direkten Korrelat von Lernprozessen und aktiver Gedächtnisbildung - fördert (Diano et al., 2006). Ein ähnliches Phänomen beobachteten Stoyanova et al. in einem in-vitro-Modell, in dem Ghrelin die Ausbildung und Verzweigung kortikaler neuronaler Netzwerke durch beschleunigte Synaptogenese stimulierte (Stoyanova und Le Feber, 2014). Darüberhinaus konnte in einer Studie mit gesunden, älteren Probanden eine positive Korrelation zwischen dem Serum-Ghrelin-Spiegel und der Leistung in einem verbalen Lerntest nachgewiesen werden (Bellar et al., 2013).

Vor diesem Hintergrund sowie der Rolle von Ghrelin als wichtiges Neuropeptid im Energiestoffwechsel des menschlichen Körpers, wurden bei der GHREEN-Studie im Vergleich zur Berliner Stimulanzenstudie drei Faktoren besonders beleuchtet: Bedingung (Verum vs Placebo), Stimulus („Nahrungs“- vs „neutrale“ Begriffe) und zeitliche Auflösung (Enkodierung vs Konsolidierung). Dies erschien sinnvoll, da zum einen Morris et al. in einer Studie zeigen konnten, dass sich Probanden im Hungerzustand – gleichzusetzen mit einer erhöhten Ghrelinkonzentration im Serum – essensassoziierte Begriffe signifikant besser merken konnten als neutrale Begriffe (Morris und Dolan, 2001). Nachdem die Probanden daraufhin etwas gegessen hatten, egalisierte sich der Effekt in einem zweiten Lerndurchgang wieder. Zum anderen fanden Malik et al. deutliche Hinweise, dass intravenös appliziertes Ghrelin bei gesunden Probanden, denen Bilder von Essen gezeigt werden, im fMRT die Aktivität von Gehirnregionen verstärkt, welche maßgeblich für Enkodierung und Gedächtnisformation dieser Essensbegriffe zuständig sind (Malik et al., 2008).

Auf dieser Basis war es umso überraschender, dass sich in unseren Daten wie in [Tab. 8](#) und [Abb. 11](#) dargestellt keinerlei relevante Effekte von Ghrelin auf dem Gebiet Gedächtnis und Lernen abzeichneten. Betrachtet man die unteren beiden Diagramme in [Abb. 11](#), so wird ersichtlich, dass Ghrelin im Vergleich zu Placebo weder in der Subkategorisierung von Enkodierung vs Konsolidierung einen Unterschied erzielte, noch bei der Unterteilung der Lernbegriffe in „Nahrung“ (essensassoziiert) vs „neutral“.

Die auffallende Differenz zwischen der Anzahl der korrekt genannten Begriffen im *Free Recall* gegenüber dem *Cued Recall* unabhängig von der Bedingung lässt sich am ehesten durch die unterschiedliche Komplexität der beiden Recall-Formen erklären und hat darüberhinaus keinen weiteren Aussagewert. So scheint es logisch, dass die Probanden bei der freien Abfrage der Begriffe ohne weitere Vorgaben deutlich mehr Begriffe erinnern als bei der Screenshot-abhängigen Abfrage, bei der zusätzlich zum Begriff an sich auch noch dessen Lokalisation korrekt erinnert werden musste. Der aus [Tab. 7](#) ersichtliche signifikante Unterschied hinsichtlich des Faktors Zeit zwischen dem ersten und zweiten Lernblock trat unabhängig von Ghrelineinfluss auf und ist demnach am allerehesten als Zusammenspiel des *Primacy Effekts*

und eines abfallenden Aufmerksamkeitsniveaus der Probanden über die Testdauer zu werten. Zur Erklärung: In der Neuropsychologie kennt man zwei Phänomene beim Lernen von sequenziellen Lerninhalten, d.h. einer Wortliste oder schlicht nacheinander präsentierten Begriffen, wie im Falle der GHREEN Studie. Der sog. *Primacy Effekt* beschreibt die Tendenz, sich diejenigen Inhalte, die man zu Beginn präsentiert bekommt, besser merken zu können als beispielsweise jene in der Mitte einer Liste. Der *Recency Effekt* stellt analog den selben Effekt bezogen auf die zuletzt gelernten Inhalte dar (Korsnes et al., 1996; Bullard et al., 2012). Dabei ist es so, dass der *Recency Effekt* sich vor allem auf das Kurzzeitgedächtnis auswirkt, während der *Primacy Effekt* seine Wirkung vorwiegend auf das mittel- bis langfristige Gedächtnis entfaltet (Glanzer and Cunitz, 1966; Greene, 2000). Da im Rahmen der GHREEN Studie die Abfrage der gelernten Begriffe nicht unmittelbar, sondern 24h nach der Lession durchgeführt wurde, kann man davon ausgehen, dass der *Primacy Effekt* hier überwiegt und demnach einen positiven Einfluss auf den ersten Lernblock (= Konsolidierungsblock) ausüben konnte.

Neben jenem *Primacy Effekt* vermute ich als Ursache für die deutliche Leistungsdifferenz zwischen erstem und zweiten Lernblock zusätzlich die naheliegende Tatsache, dass die Probanden mit der großen Anzahl an Lernbegriffen (100 pro Haupttesttag, 50 je Lernblock) - in Kombination mit einer sehr kurzen Zeitspanne zum Einprägen - schnell überfordert schienen und demnach nicht imstande waren, das hohe Aufmerksamkeitsniveau vom Anfang über die Dauer der Gedächtnisaufgabe aufrechtzuerhalten.

Ebenfalls unabhängig von der Bedingung zeigte sich für den Faktor *Stimulus* ein signifikanter Effekt zugunsten der Nahrungs-Begriffe gegenüber der neutralen Kategorie. Dass die Probanden sich allgemein essensassoziierte Begriffe besser merken konnten als Begriffe ohne Nahrungsmittelbezug liegt mit großer Wahrscheinlichkeit an der höheren Homogenität der Begriffe in der Nahrungskategorie. Da diese von den Probanden allesamt mit dem Überbegriff *Lebensmittel* in Verbindung gebracht werden konnten, während die Begriffe in der neutralen Kategorie inhaltlich keinerlei Gemeinsamkeiten aufwiesen und aus verschiedensten Alltagsbereichen stammten, ist es durchaus möglich, dass diese konkrete Assoziation mit dem Überbegriff Essen in der Nahrungs-Kategorie den Probanden als Art unterbewusster Anker für das Abspeichern der Begriffe diente und damit das Einprägen erleichterte. Dazu passt auch der Umstand, dass dieser Effekt nur im Rahmen des *Free Recalls* auftrat, während sich im deutlich anspruchsvolleren *Cued Recall* keinerlei Effekt in dieser Richtung abzeichnete. Obwohl es allein aus evolutionären Gegebenheiten sehr naheliegend wäre, dass wir uns Essensbegriffe aus überlebenstechnischen Gründen besser merken können sollten als sonstige Begriffe, gibt es in der aktuellen Studienlage bisher keine Studien, die dies eindeutig belegen.

In Zusammenschau zeigten die Ergebnisse der MRT-Lernaufgabe, dass Ghrelin bei der Gedächtnistestung weder ganz allgemein einen Vorteil gegenüber Placebo birgt, noch, wenn man die Daten weiter nach zeitlicher Auflösung der Lernblöcke und Art der zu lernenden Begriffe aufdröselte. Die Gründe dafür sind wahrscheinlich vielschichtig. Den

ausschlaggebenden Punkt wird dabei jedoch der Umstand gespielt haben, dass es zwar zahlreiche Faktoren und Forschungsergebnisse gibt, die vermuten ließen, dass Ghrelin einen positiven Effekt auf Kognition und vor allem Gedächtnisbildung hat, diese Hinweise jedoch fast ausschließlich aus Studien stammen, welche entweder ein Tier- oder ein in-vitro-Modell verwendeten (Carlini et al., 2002, 2010a; Atcha et al., 2009; Steiger et al., 2011; Babri et al., 2013). Die GHREEN-Studie war damit eine der ersten, die im Zusammenhang von Ghrelin und Kognition versuchte, diese Forschungsergebnisse auf das menschliche Modell zu übertragen. Das Fehlen signifikanter Ergebnisse in der GHREEN-Studie zeigt, dass die Erkenntnisse aus einem (Nage-)Tiermodell besonders mit Hinblick auf das ZNS nicht direkt auf den Menschen übertragbar sind. Das bedeutet im Rückschluss nicht, dass ein positiver Effekt von Ghrelin auf Lernen beim Menschen ausgeschlossen ist.

4.7. Zusammenfassung: Die vier potentiellen CEs im Profil

Für jede der vier untersuchten Substanzen Koffein, Methylphenidat, Modafinil und Ghrelin wird unter Berücksichtigung der eigenen Ergebnisse ein Profil erstellt, das sich als Synthese aus bisherigen Forschungsergebnissen und den eigenen Erkenntnissen der ursprünglichen Frage dieser Dissertation stellt, welchen Einfluss die vier Substanzen auf Kognition haben und ob sie auf dieser Basis die Bezeichnung Kognitive Enhancer verdienen.

4.7.1. Koffein

Da Koffein in unserem Alltag ubiquitär anzutreffen ist und dabei den Ruf hat, konzentrierter und leistungsfähiger zu machen, gibt es zu dem Thema einen bemerkenswerten Fundus an Studien. Arbeitet man sich durch diesen Berg an Ergebnissen, spalten sich die Meinungen in drei Lager auf: Eine Seite, die keinen Effekt von Koffein auf kognitive Fähigkeiten feststellen konnte (Harvanko et al., 2015; Kuhman et al., 2015; Ullrich et al., 2015), eine zweite, die Koffein eine selektive Wirkung auf einzelne Bereiche von Kognition attestiert, jedoch nur bei Probanden, die sich in einem müden bzw. erschöpften Zustand befinden (Schlafentzug, Nachtarbeit, frühe Morgenstunden) (Kamimori et al., 2015; Sherman et al., 2016) und eine letzte Gruppe, die Koffein eine breit gefächerte positive Wirkung auf zahlreiche kognitive Fähigkeiten wie Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Lernen und Problemlösung bescheinigt (Warburton, 1995; Haskell et al., 2005). Überprüft man die verschiedenen Studienresultate anhand von systematischen Reviews auf Einheitlichkeit und Konsistenz, so liegt das wahre Wirkungsprofil wohl irgendwo in der Mitte dieser drei Positionen: Ein wirklich einheitlicher Einfluss von Koffein auf Kognition zeigte sich den Meta-Analysen zu dem Thema zufolge lediglich in den Bereichen Aufmerksamkeit/Vigilanz, Konzentration sowie subjektiven Faktoren wie Stimmung und Müdigkeit, wobei die Effekte bei Studiendesigns mit müden Probanden deutlich ausgeprägter waren. Ein positiver Effekt auf das Kurzzeitgedächtnis war

mithin nur unter bezüglich der Vigilanz suboptimalen Umständen nachweisbar (Smith, 2002; Glade, 2010; Nehlig, 2010). Dieses Bild deckt sich mit den eigenen Ergebnissen, bei denen sich einzig im Rahmen des PVT ein signifikant positiver Einfluss auf Aufmerksamkeit und Reaktionszeit unter Koffein abzeichnete.

Koffein scheint seine Wirkung also primär im Sinne einer Steigerung des Aufmerksamkeitsniveaus auszuüben, was sich in den kognitiven Tests dann in schnelleren Reaktionszeiten, präziseren Antworten und einem subjektiven Wachheitsgefühl niederschlägt und besonders bei müden Probanden mit beeinträchtigtem Aufmerksamkeitsniveau greift. Dies spricht dafür, dass Koffein im Grunde nur kurzzeitig und nur auf einfache aufmerksamkeitsbasierte Aufgaben positiv wirkt, während komplexere Aufgaben kaum beeinflusst werden (Smith, 2002). Dies passt insofern zur Wirkungsweise von Koffein im ZNS, als dass Koffein durch seinen Antagonismus an Adenosin-Rezeptoren eine Enthemmung dopamin- sowie cholinergischer Neurone bewirkt, welche mittels einer erhöhten neuronalen Aktivität im sympathischen Nervensystem zu einer gesteigerten Aufmerksamkeit bzw. Bewusstseinslage gegenüber der Umwelt führt (Ferré, 2008; Glade, 2010; Pelligrino et al., 2010).

Auf dieser Grundlage liegt die Annahme nahe, dass die Wirkung von Koffein auf Kognition auf einer Modulation der ZNS-Aktivität im Sinne des Yerkes-Dodson-Gesetz beruht. Das Yerkes-Dodson-Gesetz beschreibt den Zusammenhang zwischen kognitiver Leistungsfähigkeit und dem Grad an Wachheit der getesteten Person ("state of arousal") in Form einer auf dem Kopf stehenden U-Kurve. Ein niedriges ebenso wie ein hohes Maß an ZNS-Aktivität bzw. Wachheit sind demnach mit einer schwachen Leistung assoziiert, während die höchste Leistungsfähigkeit in den Bereich mittlerer Aktivität fällt (Watters et al., 1997; Cohen, 2011). Wendet man diesen Zusammenhang auf Koffein an, so kann man argumentieren, dass Koffein nur zu einer Verschiebung des Aktivitätsniveaus nach rechts, in Richtung maximale Leistungsfähigkeit führt, also an sich Kognition nicht verbessert, sondern die Probanden nur in einen Aufmerksamkeitszustand versetzt, in dem sie ihre eigenen kognitiven Ressourcen effizienter nutzen können (Harvanko et al., 2015). Dies würde auch zu dem beobachteten Effekt passen, dass die Wirkung von Koffein bei müden Probanden deutlich ausgeprägter ist als bei ausgeruhten, die sich auf der U-Kurve ohnehin schon in einem günstigen kognitiven Bereich mit wenig Entwicklungsspielraum nach oben befinden.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass Koffein sehr wahrscheinlich seine förderliche Wirkung auf Kognition indirekt über eine Steigerung von Größen wie Aufmerksamkeit, Fokussiertheit und ein subjektives Wachheitsgefühl bewirkt und damit nicht direkt auf komplexere kognitive Fähigkeiten stimulierend wirkt, sondern nur Grundvoraussetzungen, die für fast alle kognitiven Aufgaben maßgeblich sind, positiv beeinflusst. Ähnlich nahm Nehlig (2010) an, dass Koffein aufgrund seiner sehr selektiven, kurzfristigen Wirkung nicht als echter CE, sondern im besten Falle als "mildes Stimulans" mit indirekten Folgen auf Kognition bezeichnet werden kann (Nehlig, 2010).

4.7.2. Methylphenidat

Aufgrund seiner Stellung als das am häufigsten verschriebene Medikament bei Patienten, die an ADHS leiden, und der dabei nachgewiesenermaßen positiven Wirkung auf Impulsivität, Aufmerksamkeit und Unruhe, wird häufig argumentiert, dass MPH darüberhinaus auch in gesunden Probanden ohne ADHS kognitionsfördernd sein könnte (Elliott et al., 1997; Lakhan and Kirchgessner, 2012; Bagot and Kaminer, 2014). Tatsächlich wirkt MPH als klassisches Stimulans ähnlich seinem chemischen Verwandten Amphetamin im ZNS über eine Wiederaufnahmehemmung der Neurotransmitter Noradrenalin und vor allem Dopamin (Volkow et al., 2001). Die dadurch erhöhte Verfügbarkeit der beiden Neurotransmitter führt bei ADHS-Patienten vereinfacht gesagt dazu, dass sie sich besser konzentrieren können, indem sie Reize je nach Relevanz priorisieren oder vernachlässigen, ihre Aufmerksamkeit also bewusst auf etwas richten ohne abgelenkt zu werden (Advokat and Scheithauer, 2013; Schabram et al., 2014). Die Wirkung lässt sich also einerseits als Art Reiz-Filter verstehen, den gesunde Menschen ganz natürlich besitzen und modulieren können, während dieser bei ADHS-Patienten pathologisch durchlässig ist. Andererseits wird MPH neben Modafinil auch bei Narkolepsie-Patienten eingesetzt, um deren Tagesschläfrigkeit entgegenzuwirken.

Die Frage ist jedoch, ob die Wirkung von MPH auf Kognition bei ADHS-Patienten auf gesunde Probanden übertragbar ist. Die Datenlage über den Zusammenhang von MPH und Kognition bei gesunden Menschen ist kontrovers. Am häufigsten beschrieben ist eine positive Wirkung von MPH auf den Bereich Arbeitsgedächtnis. Mehta et al. sowie Elliott et al. ist es gelungen, neben einem signifikanten Effekt auf Aufgaben im Bereich des räumlichen Arbeitsgedächtnisses und Planen, diesen Effekt parallel mittels bildgebenden Verfahren darzustellen, indem sie bei den Probanden während der kognitiven Tests in Bereichen des präfrontalen Cortex – eine wichtige Gehirnregion im Zusammenhang mit exekutiven Funktionen - eine verstärkte Aktivität zeigen konnten, während gleichzeitig der lokale Blutfluss in diesem Gebiet abnahm. Beide Phänomene zusammen wurden als eine Kanalisierung von ZNS-Aktivität und neuronalen Ressourcen gewertet, um diese gezielt in die gerade zu bearbeitende Aufgabe zu investieren (Elliott et al., 1997; Mehta et al., 2000). Eine weitere Meta-Analyse, die nur Studien mit jungen Probanden zwischen 12 und 25 Jahren inkludierte, kam zu dem Ergebnis, dass MPH eine limitierte Wirkung in ganz bestimmten kognitiven Bereichen und Aufgaben zeigt, zu denen explizit aufmerksamkeits-basierte Tests gehören und solche, mit denen die Probanden zum allerersten Mal konfrontiert werden (*novel tasks*), während die Probanden unter MPH-Einfluss in schon bekannten Tests sogar schlechter abschnitten als unter Placebo (Bagot and Kaminer, 2014). Ein weiterer noch umfassenderer, systematischer Übersichtsartikel kam zu dem Fazit, dass MPH nach dem oben genannten Arbeitsgedächtnis (in 65 % der untersuchten Studien) am zweithäufigsten den Bereich Informationsverarbeitung (48% der Studien) und verbales Gedächtnis (31% der Studien)

beeinflusst, während die Tests auf dem Gebiet Aufmerksamkeit entgegen der Erwartung für ein klassisches Stimulans nur in 29% der Studien einen Effekt zeigten (Linssen et al., 2014).

Versucht man die eigenen MPH-Daten in dieses heterogene Bild zu integrieren, so fällt auf, dass die Probanden in der Stimulanzenstudie in den Testfeldern Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitung unter MPH nicht besser abschnitten als unter Placebo, sehr wohl aber signifikant besser in den Gedächtnisaufgaben, besonders eindeutig mit Hinblick auf die Recalls am Folgetag. Dies passt gut zu früheren Ergebnissen, bei denen die Probanden im Rahmen eines deklarativen Gedächtnistests im verzögerten Recall einen signifikanten Effekt zeigten, nicht jedoch im unmittelbaren Recall, was letztlich dafür sprechen könnte, dass MPH wie auch in den eigenen Ergebnissen widerspiegelt explizit die Konsolidierung verbaler Gedächtnisinhalte fördert (Linssen et al., 2012; Bagot and Kaminer, 2014).

In Zusammenschau des zur Verfügung stehenden Erkenntnisstandes und den eigenen Forschungsergebnissen sind zu MPH kaum sichere Aussagen über dessen Implikationen im Bereich Kognition bei gesunden Probanden möglich. Es lässt sich jedoch festhalten, dass MPH mit großer Sicherheit keinen globalen Kognitiven Enhancer darstellt, sondern ohne klar erkennbare Muster lediglich in vereinzelten Gebieten eine Wirkung zeigt, die allerdings stark von der Art des verwendeten neuropsychologischen Tests abhängt. Viel wahrscheinlicher liegt der vermeintlich kognitionsverbessernde Effekt von MPH eher im subjektiven Empfinden der Probanden, die sich zwar wie bei unserer Stimulanzenstudie laut Selbsteinschätzung unter MPH-Einfluss signifikant leistungsstärker, selbstbewusster und aufmerksamer fühlten als unter Placebo, in der Testbatterie objektiv aber nicht besser abschneiden und ihre Leistung damit im Endeffekt schlicht selbst überschätzen (Repantis et al., 2010). Sein Ruf plus die Erwartungen an MPH als potentieller CE aufgrund seiner erfolgreichen Wirkung in der Therapie von ADHS-Patienten klaffen also stark mit den tatsächlichen Wirkungen bei gesunden Menschen auseinander (Looby and Earleywine, 2013). Das fehlende Wissen um diesen Umstand ist sicherlich ein Hauptgrund, warum MPH in den letzten Jahren zunehmend, ohne medizinische Indikation und ohne das nötige Wissen um die ernsthaften Risiken, besonders von jungen Leuten im akademischen Umfeld zum vermeintlichen Leistungsschub konsumiert wird (Beyer et al., 2014).

Denkbar wäre auch, dass das Fehlen an konsistenten kognitionsverbessernden Effekten schlicht daran liegt, dass gesunde Probanden sich kognitiv ohnehin schon in der Nähe ihres Leistungsoptimums befinden und MPH daher keine signifikante Verbesserung mehr bewirken kann, während Menschen mit kognitiven Defiziten, ausgelöst durch eine Erkrankung, oder einer natürlich zugrundeliegenden kognitiven Leistungsfähigkeit im unteren Bereich (sog. *low performer*), durchaus von MPH profitieren könnten. Dafür spricht einerseits die nachgewiesene Wirkung von MPH auf schulische Leistungen und allgemein kognitive Fähigkeiten bei ADHS-Patienten, andererseits die Ergebnisse von Agay et al., welche zeigen, dass MPH in einer Gegenüberstellung von ADHS-Patienten und gesunden Probanden ohne ADHS die Leistung

im Bereich Aufmerksamkeit sowie Arbeitsgedächtnis unabhängig von der Bedingung “ADHS vs. gesund” signifikant verbesserte, jedoch nur gültig für sog. “*low performer*”, Probanden also, die als Ausgangswert eine schwache Leistung zeigen und damit noch genügend Leistungsspielraum nach oben besitzen (Agay et al., 2014).

4.7.3. Modafinil

Als Standardmedikament in der Behandlung von Narkolepsie in Europa und weiteren Indikationen in Ländern außerhalb der Zuständigkeit der European Medicines Agency in schlaf-assoziierten Erkrankungen wie obstruktiver Schlafapnoe und Schichtarbeit-Syndrom besitzt Modafinil nachgewiesenermaßen einen förderlichen Effekt auf den Wachheitszustand (Kumar, 2008). Während die Hauptwirkung von Modafinil im ZNS auf molekularer Ebene auf eine Steigerung dopaminerger und noradrenerger Neurotransmission zurückgeführt wird und damit auf den ersten Blick auf einem ähnlichen Wirkmechanismus wie MPH oder Amphetamine zu fußen scheint, enden hier bereits die Gemeinsamkeiten zwischen den beiden Substanzgruppen. Zum einen besitzt Modafinil trotz dopaminerger Komponente und damit verbundener Wirkung auf das Belohnungssystem im Gegensatz zu MPH/Amphetaminen ein sehr geringes Abhängigkeitspotential, zum anderen geht die Wechselwirkung von Modafinil und zentralen Neurotransmittersystemen an Komplexität weit über Dopamin und Noradrenalin hinaus (Minzenberg and Carter, 2008; Mereu et al., 2013). Während die gesteigerte dopaminerge Übertragung und Aktivität, v.a. im präfrontalen Cortex, als wesentliche exzitatorische Triebfeder von Modafinil im ZNS gesehen wird und damit auch als Hauptgrund für die stimulierende Wirkung auf den Wachheitszustand (Joo et al., 2008; Qu et al., 2008; Esposito et al., 2013), konnte gezeigt werden, dass Modafinil neben den katecholaminen Transmittern (Dopamin, Noradrenalin) indirekt auch eine Wirkung auf Serotonin, Glutamat, Orexin, Histamin und GABA ausübt, womit Modafinil in seinem Wirkspektrum eine schwer einzugrenzende Komplexität zeigt (Ferraro et al., 1996, 1997). Während die zuerst genannten Neurotransmitter klassischerweise exzitatorisch wirken, ist die Wirkung auf GABA von besonderem Interesse. So führt Modafinil ausgerechnet in Teilen des Hypothalamus, jener Hirnregion, welche entscheidend als zirkadiane Schaltzentrale fungiert und damit Schlaf- und Wachrhythmus kontrolliert, zu einer verminderten Konzentration des inhibitorisch wirkenden GABA, woraus eine Enthemmung dieses Areals resultiert, die sehr wahrscheinlich zur stimulierenden Wirkkomponente auf den Wachheitszustand beiträgt (Ferraro et al., 1996; Chapotot et al., 2003).

Was die Wirkung auf kognitive Parameter betrifft, so zeigt sich für Moafinil anhand der vorhandenen Fachliteratur im Gegensatz zu den anderen drei Substanzen Koffein, MPH und Ghrelin ein relativ einheitliches Profil. Mit der Einschränkung, dass ein nicht unerheblicher Teil der durchgeführten Studien zu dem Thema aufgrund der primären Anwendung von Modafinil in Narkolepsie-Patienten dementsprechend nur an Probanden in einem beeinträchtigten Wachheitszustand (Schlafentzug, Nacht- und Schichtarbeit) durchgeführt wurden. So kommen

Khajuria et al. zu dem Ergebnis, dass Modafinil Ärzten im Nachtdienst hilft, ihre Leistung in komplexen Testbereichen wie Problemlösung, abstraktes Denken und Informationsverarbeitung trotz Schlafdefizit aufrechtzuerhalten und damit effizienter zu arbeiten als die Kollegen unter Placeboeinfluss (Khajuria and Khajuria, 2013). Zu einem ähnlichen Ergebnis kommen Turner et al. sowie Müller et al. in ihren Arbeiten, die auch unter ausgeruhten Probanden einen positiven Effekt von Modafinil auf die Bereiche Arbeitsgedächtnis, Problemlösung und Entscheidungsfähigkeit beobachteten, jedoch fast ausschließlich bezogen auf besonders anspruchsvolle Tests (Turner et al., 2003; Müller et al., 2013).

Insgesamt herrscht große Einigkeit, dass Modafinil imstande ist, bestimmte kognitive Bereiche positiv zu beeinflussen bzw. zu unterstützen, allerdings mit folgenden drei Einschränkungen: Komplexität der verwendeten Tests, Wachheitszustand der Probanden und kognitive Grundkompetenz der Probanden. Auf die Interaktion von Modafinil und Kognition bezogen bedeutet dies, dass Modafinil einerseits v.a. einen Vorteil gegenüber Placebo zeigt, wenn die Probanden sich entweder in einem suboptimalen Wachheitszustand befinden oder von ihrer kognitiven Grundleistung her der Kategorie *“low performer”* zuzuordnen sind. Demnach scheint Modafinil am wirksamsten darin, entweder künstlich evozierte kognitive Defizite, beispielsweise durch Schlafentzug, erfolgreich zu kompensieren (Kelley et al., 2012; Bagot and Kaminer, 2014), oder kognitiv schwächer veranlagte Probanden mit einem dementsprechend höheren Spielraum zur Leistungssteigerung im Gegensatz zu sog. *“high achiever”* (Probanden, die bereits in der Ausgangslage Testleistungen am oberen Ende des Leistungsspektrums erzielen) in ihrer Leistung zu steigern (Müller et al., 2004; Finke et al., 2010; Esposito et al., 2013). Probanden in einem normalen, ausgeruhten Zustand und einer zumindest durchschnittlichen bis hohen kognitiven Leistungsfähigkeit scheinen deutlich weniger von Modafinil zu profitieren (Repantis et al., 2010).

Andererseits zeigt Modafinil die klare Tendenz, spezifisch die Leistungsfähigkeit in komplexen, anspruchsvollen Tests in den Bereichen Logik, Lernen, Erstellen von Konzepten und abstraktes Denken zu verbessern, während simplere Tests wie z.B. einfache Aufmerksamkeitstests häufig unbeeinflusst bleiben (Marchant et al., 2009; Khajuria and Khajuria, 2013; Müller et al., 2013). Dies liegt am ehesten daran, dass gerade sogenannte exekutive Fähigkeiten wie Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität (= Fähigkeit, den Aufmerksamkeitsfokus bewusst zu steuern) und inhibitorische Kontrolle (= Fähigkeit, irrelevante Informationen zu filtern/vernachlässigen), die unerlässlich für komplexere kognitive Fertigkeiten sind und demnach deren Fundament bilden, durch Modafinil positiv beeinflusst werden (Battleday and Brem, 2015). In diesem Sinne rührt die Verbesserung komplexer kognitiver Fähigkeiten wohl daher, dass die Probanden fokussierter und präziser arbeiten und deshalb eine geringere Fehleranfälligkeit bei der Aufgabenbearbeitung zeigen (Turner et al., 2003). Dies bestätigt auch eine kürzlich veröffentlichte Studie, in der professionelle Schachspieler unter Modafinileinfluss gegenüber Placebo zwar durchschnittlich länger für ihre

Züge benötigten, allerdings in der Konsequenz deutlich weniger Fehler machten, vereinfacht gesagt also bedachter und vorausschauender agierten und damit deutlich erfolgreicher spielten (Lyon, 2017).

Ziehen wir zu diesem Erkenntnisstand unsere Ergebnisse hinzu, so zeigt die Tatsache, dass die Probanden in der Stimulanzenstudie unter Modafinil nur isoliert in einer Unterkategorie der auditiven Gedächtnisaufgabe einen Vorteil zeigten, während alle anderen Bereiche unbeeinflusst blieben, dass die Wirkung von Modafinil in gesunden, ausgeruhten Probanden schwer festzumachen ist. Allerdings passt der gefundene signifikante Effekt in der “Köder-Begriff”-Aufgabe, bei der die Fähigkeit geprüft wird, akkurat Stimuli nach Priorität zu filtern, gut zu dem oben beschriebenen Muster, dass Modafinil am effektivsten komplexe Vorgänge fördert, bei denen es genau um diese Präzision bei der Verarbeitung neuer Informationen geht.

Unter Berücksichtigung der eigenen Ergebnisse lässt sich letztlich festhalten, dass die vielschichtigen Wirkmechanismen von Modafinil im ZNS auf verschiedenste Neurotransmittersysteme und Gehirnregionen sich in einer komplexen Wirkung auf Kognition widerspiegeln, die schwer auf einen einzelnen Nenner zu bringen sind:

Modafinil hilft wohl vorrangig Probanden unter suboptimalen Bedingungen von körperlicher und/oder geistiger Erschöpfung, ihre kognitive Leistung aufrechtzuerhalten, während gesunde, ausgeruhte Probanden meist nur bei besonders anspruchsvollen Aufgaben von Modafinil profitieren, indem exekutive Funktionen als Ressourcen effizienter genutzt werden.

Zur Frage, ob sich Modafinil als CE eignet, lässt sich feststellen: Während MOD in der Fachliteratur und den Medien in den letzten Jahren in der Suche nach CEs als einer der größten Hoffnungsträger angesehen wurde, zeigt die eigene Studie, dass MOD von den vier Testsubstanzen der Vorstellung von einem CE zwar am nächsten kommt, da es nicht einfach nur kognitive Basiskomponenten wie Vigilanz beeinflusst (vgl. Koffein, MPH), sondern vor allem auf komplexe Vorgänge wie logisches Denken wirkt, die den kognitiven Anforderungen im Alltag um einiges näher kommen. Allerdings sind diese Effekte bei gesunden Probanden begrenzt und darüberhinaus in ihrer Tragweite noch bei weitem nicht zur Genüge erforscht. Somit ist MOD sicherlich nicht per se geeignet, als CE von gesunden Personen zu Zwecken der Leistungssteigerung konsumiert zu werden, zumal man nicht vergessen darf, dass MOD ein verschreibungspflichtiges Medikament mit entsprechendem Nebenwirkungsprofil ist.

Klar ist jedoch, dass für Modafinil noch viel Forschungsbedarf besteht. Einerseits auf molekularer Ebene, da die breitgefächerten Interaktionen von Modafinil im ZNS zwar bereits angeschnitten sind, aber auf einer neurophysiologischen Ebene noch nicht in der Tiefe verstanden und in klare Bahnen gebracht. Andererseits fehlt es fast gänzlich an Studien mit einer über längere Zeiträume angesetzten Verabreichung von Modafinil, um mögliche Langzeiteffekte von Modafinil auf Kognition zu studieren.

Darüberhinaus zeigt Modafinil, da es bei gesunden Probanden nicht das klassische Profil eines CEs erfüllt, gerade aufgrund seiner positiven Wirkung unter suboptimalen kognitiven

Voraussetzungen (Schlafdefizit, *low performer*), vielversprechende Ansätze in Hinblick auf neurodegenerative Krankheiten, bei denen das Ziel exakt eine Linderung bzw. Wiederherstellung kognitiver Defizite oder bereits die präventive Aufrechterhaltung des kognitiven Status quo wäre.

4.7.4. Ghrelin

Betrachtet man das kognitive Wirkprofil von Ghrelin, muss man sich zunächst vergegenwärtigen, dass Ghrelin von den vier in dieser Dissertation untersuchten Substanzen mit Abstand den experimentellsten Ansatz darstellte, da Ghrelin in der Kognitionsforschung im Gegensatz zu Koffein, MPH und Modafinil erst seit vergleichsweise wenigen Jahren eine Rolle spielt. Grund dafür ist ohne Frage, dass man in der Forschung initial der Überzeugung war, die Wirkung von Ghrelin im menschlichen Körper beschränke sich aufgrund seines primären Wirkorts im Hypothalamus auf rein metabolische Bereiche bezüglich Energiehaushalt und Hungerstoffwechsel (Ferrini et al., 2009; Sato et al., 2012). Erst relativ spät beschrieb eine erste Welle an Studienergebnissen im Tiermodell zahlreiche weitere extra-hypothalamische Wirkorte von Ghrelin im ZNS (u.a. Ventrales Tegmentum, mesolimbisches Dopaminsystem, Hippocampus) (Abizaid et al., 2006; Andrews, 2011) und damit verbunden kognitionsfördernde Effekte, v.a. im Bereich von Lernen und Gedächtnisbildung (Atcha et al., 2009; Carlini et al., 2010a; Babri et al., 2013). So führt die Ghrelinapplikation im Hippocampus beispielsweise zu einer Zunahme synaptischer Plastizität samt gesteigerter Neurogenese und einer erhöhten Dichte an AMPA-Rezeptoren, also zu Vorgängen, welche stark mit Lernprozessen assoziiert sind (Diano et al., 2006; Moon et al., 2009; Ribeiro et al., 2014; Zhao et al., 2014).

Während diese positiven Ergebnisse von Ghrelin auf Kognition im Tiermodell mittlerweile gefestigt sind, gibt es auf diesem Feld bis heute für den Menschen nur wenige Studienergebnisse und diejenigen, die vorliegen, ergaben teils kontroverse Ergebnisse von Ghrelins Auswirkung auf kognitive Fähigkeiten (Übersicht: Steiger et al. 2011; Kluge et al. 2011; Bellar et al. 2013; Spitznagel et al. 2010).

Betrachtet man die eigenen Ergebnisse, so zeigt sich, dass in keinem der getesteten kognitiven Bereiche ein signifikanter Effekt von Ghrelin nachgewiesen werden konnte, sodass man annehmen könnte, dass die Wirkung von Ghrelin im Menschen zu komplex und differenziert ist, um sie eins zu eins vom Tiermodell auf den Menschen zu übertragen. Zumal zwar bereits zahlreiche Endpunkte der Wirkung von Ghrelin im ZNS identifiziert werden konnten, jedoch nicht die exakten Mechanismen der dabei beteiligten Signalwege. Demnach kann man auf Grundlage der bisher durchgeführten Studien und unseren Daten als Zwischenbilanz festhalten, dass Ghrelin vermutlich nicht als klassischer CE für gesunde Probanden bezeichnet werden kann.

4.7.5. Fazit: Abschließende Bewertung der Studienergebnisse

Zusammenfassend lässt sich als Antwort auf die Kernfrage dieser Dissertation, welchen Einfluss Koffein, MPH, Modafinil und Ghrelin auf Kognitives Enhancement haben, anhand unserer Studienergebnisse Folgendes formulieren: Eingebettet in eine breite Palette an teils sehr widersprüchlichen Ergebnissen aus früheren Studien, reihen sich unsere Erkenntnisse in dieses heterogene Feld ein und bereichern es um neue Aspekte: Koffein zeigte in der eigenen Studie einen signifikanten Effekt im Bereich Aufmerksamkeit und Reaktionszeit sowie beim Lernen auditiver Lerninhalte im direkten Free Recall. MPH führte einerseits zu einem positiven Effekt im Bereich Kreativität, andererseits hinsichtlich des Lernens visueller sowie auditiver Inhalte sowohl im unmittelbaren Free Recall als auch im Rahmen des verzögerten Free Recalls 24 Stunden später. Unter Modafinileinfluss kam es zu einem isolierten Effekt auf die Präzision des Lernens im Rahmen des unmittelbaren Free Recalls auditiver Lerninhalte (Köderbegriffe). Unter Ghrelineinfluss hingegen zeigten sich keinerlei signifikante Effekte im Bereich Kognition.

Es ist erwähnenswert, dass die Stimulanzenstudie und die GHREEN-Studie in dieser Form das erste Forschungsprojekt darstellt, welches anhand einer gemeinsamen kognitiven Testbatterie systematisch und in doppelblinder Art und Weise die Auswirkungen der vier potentiellen Kognitiven Enhancer Koffein, MPH, Modafinil und Ghrelin auf unterschiedliche kognitive Domänen untersuchte und gegenüberstellte. Dementsprechend stellt auch das Fehlen signifikanter Effekte unter Ghrelineinfluss im Bereich der getesteten kognitiven Domänen im Sinne eines Negativergebnisses eine wichtige Erkenntnis dar.

Um eine finale Aussage über das exakte Wirkprofil der vier Testsubstanzen auf Kognition zuzulassen, sind auch in Zukunft noch weitere schlüssige Studienergebnisse notwendig. Auffällig ist, dass unsere Ergebnisse sich nur in Teilen (Koffein), aber nicht auf ganzer Linie mit dem Querschnitt früherer Studien überschneiden. So zeigte MPH unter den vier von uns untersuchten Substanzen die größten Effekte, in erster Linie im Bereich Gedächtnis, während unter Modafinil, dem wie im Ergebnisteil ([Kap. 3.4.](#)) bereits besprochen allgemein auf dem Feld der CE-Suche das größte Potential zugesprochen wird, in unseren kognitiven Tests weitgehend enttäuschende Ergebnisse erzielt wurden (vgl. [Tab. 8](#)). Welchen Einfluss unsere Testsubstanzen auf Kognition haben, werden zukünftige Studien abschließend beantworten müssen, sicher scheint jedoch, dass keine der vier Substanzen Koffein, MPH, Modafinil und Ghrelin globale kognitive Enhancer - im Sinne von Substanzen, welche einen förderlichen Effekt auf eine Vielzahl kognitiver Domänen haben - in gesundem Probandengut darstellen,

sondern mit großer Wahrscheinlichkeit maximal selektiv einzelne kognitive Teilbereiche positiv beeinflussen können, welche dann einen indirekten kognitionsfördernden Effekt haben.

5. Stärken & Limitierungen der Studienergebnisse sowie Ausblick

Nachdem wir als Synthese unserer Studienergebnisse und des Forschungsstands bis dato für jede der vier Substanzen Koffein, MPH, Modafinil und Ghrelin ein Profil unter dem Gesichtspunkt Kognition gezeichnet haben, fehlt nun noch eine Einschätzung der Repräsentativität der erhobenen Daten, also Stärken der beiden Studien ebenso wie mögliche Einschränkungen bei der Interpretation unserer Ergebnisse, vor allem mit Hinblick auf mögliche Schwerpunkte und Fragestellungen zukünftiger Forschung.

5.1 Stärken

Die Stärken unserer beiden Studien ergeben sich hinsichtlich der Konzeptualisierung, des Studiendesigns und der praktischen Durchführung:

Erstens, die parallele Testung von vier möglichen CEs auf Kognition. Wie bereits oben angesprochen, stellten die Stimulanzienstudie und die GHREEN-Studie ein bisher einzigartiges Projekt dar, die vier Substanzen Koffein, MPH, Modafinil und Ghrelin mit einer gemeinsamen Testbatterie hinsichtlich ihrer Wirkung auf eine Vielzahl an kognitiven Domänen zu untersuchen und damit eine direkte Gegenüberstellung zu ermöglichen. Bezogen auf Ghrelin, war die GHREEN-Studie sogar die erste umfassende Studie, welche sich gezielt mit Ghrelin und Kognition bei gesunden Menschen auseinandersetzte und damit versuchte, die in Tiermodellen gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen zu übertragen.

Zweitens, die Anwendung einer repräsentativen kognitiven Testbatterie. Die Voraussetzung, um kognitive Leistungen korrekt abzubilden sind valide neuropsychologische Tests. Dabei bestimmen zwei grundlegende Größen die Qualität und Eignung eines Tests: Sensitivität und Spezifität. Während Sensitivität beschreibt, wie zuverlässig und präzise ein Test die untersuchte Zielgröße abbildet, beschreibt Spezifität die Eignung eines Tests, tatsächlich die beabsichtigte Größe zu messen und keine andere (Wirtz, 2014). Gerade die Spezifität spielt dabei im Rahmen der CE-Forschung bei der Auswahl der in einer Studie angewandten Tests also eine tragende Rolle. Mit der in der eigenen Studie verwendeten Testbatterie bestehend aus PVT, ZVT, Digit Span, BOMAT und Alternative Uses-Test wurde auf etablierte neuropsychologische Tests zurückgegriffen, welche mit großer Zuverlässigkeit die kognitiven Domänen Aufmerksamkeit (PVT), Arbeitsgedächtnis (Digit Span), Informationsverarbeitung (ZVT), Logik (BOMAT) und Kreativität (Alternative-uses-Test) abbilden. Hier liegt im Vergleich zu vielen anderen Studien sicherlich eine Stärke der beiden Studien im Sinne einer sorgfältigen Auswahl der einzelnen Komponenten der kognitiven Testbatterie im Vorfeld, um eine möglichst breite und repräsentative Abbildung kognitiver Domänen zu gewährleisten.

Drittens, die Durchführung der Studien anhand eines doppelblinden, randomisierten und intraindividuellen Studiendesigns. Um möglichst valide Forschungsergebnisse zu erhalten, wurden beide Studien als Goldstandard doppelverblindet und randomisiert durchgeführt. Konkret bedeutet dies, dass weder die Probanden noch die mit der praktischen Durchführung der Studie betrauten Forscher im Bilde waren, welche Testbedingung (Placebo vs. Verum) an welchem Testtag vorlag. Dieses Wissen war jeweils einem unabhängigen Studienarzt bzw. –ärztin vorbehalten, welche einem randomisierten Studienplan folgend die Verabreichung des Verums bzw. Placebos vornahmen. Um einen eventuellen Effekt der verschiedenen Testsubstanzen auf Kognition aufzudecken, kam zudem ein intraindividuelles Studiendesign zur Anwendung, bei dem jeder Proband zwei komplett identische Testtage durchlief, davon einmal unter Placebo- und einmal unter Verumeinfluss, sodass ein direkter Vergleich der kognitiven Leistung zwischen den beiden Testtagen bzw. Bedingungen möglich war und eventuelle interindividuelle Heterogenitäten im Probandengut nicht so stark ins Gewicht fielen wie das bei einem klassischen interindividuellen Modell mit separater Placebo- und Verumgruppe der Fall gewesen wäre.

5.2 Limitierungen

Problematische Faktoren in der Systematik der beiden durchgeführten Studien - Stimulanzenstudie in Berlin und GHREEN-Studie in München - welche die Aussagekraft der Ergebnisse beeinflussen bzw. einschränken könnten, ergeben sich in den folgenden Bereichen:

Erstens, die Handhabung des Signifikanzniveaus bei einem Studiendesign mit Mehrfachtestung. Da unsere Probanden im Rahmen der kognitiven Testbatterie eine ganze Reihe an kognitiven Tests absolvieren mussten, sollte bedacht werden, dass sich rein statistisch gesehen mit jedem einzelnen Test das Risiko für falsch-positive Ergebnisse dementsprechend multipliziert. Aufgrund dessen müsste bei einem Multiple-Testing-Setup wie dem unseren zur Reduktion des alpha-Fehlers im Grunde eine Korrektur des von uns benutzten Signifikanzniveaus von 0,05 (α -Fehler = 5 %) nach unten hin erfolgen, z.B. nach Bonferroni. Da dies bei Studien mit kleinen Fallzahlen aber ein allzu konservatives Vorgehen bedeuten würde, welches zwar die Wahrscheinlichkeit für falsch-positive Ergebnisse (α -Fehler) reduziert, dies jedoch auf Kosten einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für falsch-negative Ergebnisse (β -Fehler), also letztlich die Wahrscheinlichkeit steigert, signifikante Ergebnisse zu übersehen, scheint dieses Vorgehen in unserem Fall nicht sinnvoll. Dementsprechend sollte die Bewertung der erhobenen p-Werte vor dem Hintergrund des Multiple Testings sehr zurückhaltend erfolgen, sodass man die beiden durchgeführten Studien aufgrund der breit angelegten kognitiven Testung vielmehr als explorativen Ansatz interpretieren sollte, um Tendenzen aufzuzeigen, welche in zukünftigen Studien mit enger gefassten Fragestellungen verifiziert werden müssen.

Zweitens, die Geschlechterverteilung der Probanden. Genau wie in der Mehrzahl aller Studien zu dem Thema CE, beschränken sich unsere Daten ausschließlich auf männliche Probanden, gesund und jung. Hieraus ergibt sich die Einschränkung, dass unsere Ergebnisse auch nur auf den männlichen Teil der Bevölkerung übertragen werden können und damit eine Lücke im Forschungsstand bedingen, welche in Zukunft idealerweise mittels gemischter Probandengruppen geschlossen werden sollte. Ursprünglicher Grund für diese einseitige Probandenauswahl ist die Annahme, dass der weibliche Hormonhaushalt im Vergleich zum männlichen als zu fluktuierend und komplex angesehen wird und deshalb in der Forschung als Störfaktor angesehen wird, welcher die Integrität der Ergebnisse verfälschen könnte. Selbst wenn dies generell zutrifft und Forschungsergebnisse durch hormonelle Schwankungen angreifbarer werden, sollte uns dies auf Dauer nicht dazu verführen, die weibliche Hälfte der Bevölkerung zu vernachlässigen oder schlicht mit der männlichen Hälfte gleichzusetzen, zumal es genügend Beweise gibt, dass der weibliche Organismus teilweise sehr konträr auf Substanzen reagiert und abweichende Symptome bei Erkrankungen zeigt als der männliche. Diese Gender-Forschungslücke stellt also nicht nur ein immenses Wissensvakuum dar, sondern auch eine reale Gefahr mit Hinblick auf spätere klinische Studien von Studien.

Drittens, die einmalige Verabreichung der Testsubstanz. Wie auch im Großteil aller früheren Studien zu dem Thema (Ausnahme: 3 Dosen Koffein über 3 Wochen (Warburton, 1995)), wurde im Rahmen der eigenen Studien die Testsubstanz nur einmalig (im Falle von Ghrelin über zwei Teildosen kurz hintereinander verteilt) verabreicht, sodass gemutmaßt werden kann, dass gerade hinsichtlich Ghrelin sowie so komplexer Aufgabenbereiche wie Logik, Kreativität oder Einprägen von Gedächtnisinhalten eine kurzfristige, solitäre Applikation der Testsubstanz nur einen geringen Effekt zeigen kann, während sich dieser bei mehrmaliger und längerfristiger Verabreichung durchaus einstellen könnte. Gerade in Bezug auf diese anspruchsvollen kognitiven Bereiche könnten über einen längeren Zeitraum angelegte Studiendesigns noch mögliche positive oder negative Effekte der Testsubstanzen auf Kognition aufdecken, welche bei akuter Verabreichung ausbleiben. Auch wäre es interessant, im Verlauf solcher Studien mittels bildgebender Techniken eventuelle strukturelle und funktionelle Veränderungen unter Einfluss der Testsubstanz darzustellen, welche im ZNS meist einen Prozess neuronaler Veränderungen und Verschiebungen auf molekularen Ebenen wie Neurotransmitter, Enzyme, usw. widerspiegeln, der bei einer einmaligen Testung und Applikation kaum beobachtbar sein dürfte.

Viertens, die begrenzte Fallzahl und damit limitierte „statistische *Power*“ der beiden Studien. Mit 21 (Ghrelin) bzw. jeweils 16 Probanden pro Testarm (Koffein, MPH und Modafinil) liegen die eigenen Studien im unteren Bereich, ab dem signifikante Ergebnisse darstellbar sind. Gerade bei einer niedrigen Fallzahl sollte beachtet werden, dass ein signifikanter p-Wert noch nicht beweisend für einen tatsächlichen Effekt ist, ebenso wenig wie das Fehlen einer Signifikanz lediglich eine nicht ausreichende Evidenz in der sehr eng gewählten Stichprobe belegt, jedoch bei Weitem nicht auf die Allgemeinheit schließen lässt. Um unsere Ergebnisse

auf eine breite und wissenschaftlich fundierte Basis zu stellen, benötigt es in Zukunft somit Studien mit einer möglichst großen Fallzahl, um zu verhindern, dass etwaige Ausreißer im Datensatz die Ergebnislage verzerren.

5.3 Ausblick und Empfehlungen für zukünftige Forschung

Basierend auf den soeben diskutierten Einschränkungen lassen sich einige Punkte formulieren, welche dabei helfen könnten, den Wissensstand im Bereich CE-Forschung auf noch breitere und fundiertere Füße zu stellen:

1) Studiendesign:

Hinsichtlich der Planung, Durchführung und Auswertung von zukünftigen Studien scheint es sinnvoll, einerseits Studien mit einer höheren Fallzahl anzustreben, andererseits mögliche Auswirkungen der vier Testsubstanzen auf Kognition statt unter einmaliger Verabreichung mit einer mehrmaligen bzw. (sub) chronischen Gabe über einen längeren Zeitraum zu evaluieren mit der Frage nach Langzeiteffekten und einem etwaigen Einfluss auf Prozesse im ZNS (hormonell, strukturell, funktionell). Zudem sollte angestrebt werden, in zukünftige Studien mehr weibliche Probanden einzuschließen, um zu gewährleisten, dass Studienergebnisse auf die Gesamtbevölkerung übertragen werden können.

2) Kognitive Testbatterie:

Wie im Rahmen der beiden Studien erfolgt, scheint es sinnvoll, bei der Auswahl der Komponenten einer kognitiven Testbatterie eine besonders kritische Evaluation und Homogenisierung der verwendeten neuropsychologischen Tests vorzunehmen, um ein einheitlicheres und besser vergleichbares Wirkungsprofil der einzelnen Substanzen zu erhalten. Da die meisten kognitiven Vorgänge nicht auf eine einzelne kognitive Domäne herunterzubrechen sind, sondern das erfolgreiche Zusammenspiel verschiedener Teilbereiche erfordern, wäre es zudem interessant, in zukünftige Testbatterien vermehrt komplexe Aufgaben zu integrieren (vgl. BOMAT), welche genau diese Verschachtelung abbilden, und darüberhinaus den kognitiven Herausforderungen, mit denen wir im Alltag konfrontiert sind, näher zu kommen als die künstlichen Bedingungen eines reinen Reaktionstests beispielsweise. Es ist möglich, dass dies in Teilen auf Kosten von detaillierten Sub-Erkenntnissen in einzelnen kognitiven Grundbereichen geht, allerdings wäre auf diese Weise eine deutlich realitätsnähere Aussage über die Wirkung der Testsubstanzen in alltäglichen Situationen in der Praxis möglich. Dies zeigen auch unsere Ergebnisse, welche zwar isolierte Effekte in bestimmten Teilbereichen nachweisen konnten, aber kein klares Muster dahinter erkennen lassen, analog zu früheren Studien, in denen besonders MPH und Modafinil in komplexeren und anspruchsvollen Aufgabensettings Effekte zeigten, während die einzelnen Teildomänen in den Tests häufig

unbeeinflusst blieben (Andrews, 2011; Bagot and Kaminer, 2014; Battleday and Brem, 2015). Dies spricht dafür, dass die meisten der untersuchten Substanzen in der CE-Forschung so breitgefächerte Wirkungen auf das ZNS und Kognition ausüben, dass die Auswirkungen sich erst in dementsprechend komplexen Vorgängen wie z.B. Problemlösung und Gedächtnisbildung richtig abzeichnen.

3) Molekulare Grundlagen:

Besonders für Modafinil und Ghrelin zeigt der aktuelle Wissensstand, dass im Rahmen der Kognitionsforschung noch erhebliche Lücken zu schließen sind, über welche molekularen Wege, Neurotransmitterachsen und Signalkaskaden genau diese beiden Substanzen ihre Wirkung auf das ZNS ausüben. Sind diese grundlegenden Mechanismen erst einmal ausreichend geklärt, dürfte sich daraus auch die Voraussetzung ergeben, die Ausrichtung und Fragestellung zukünftiger Studien noch spezifischer zu formulieren. Einen gerade im Bereich Kognition mit Sicherheit sehr nützlichen Ansatz stellen dabei die modernen Modalitäten zur funktionellen Bildgebung wie z.B. fMRT dar, welche die strukturellen, rein anatomischen Begebenheiten um eine funktionelle, prozessensitive Ebene ergänzen, sodass die Interaktionen zwischen verabreichten ZNS-wirksamen Substanzen und an der Kognition beteiligten ZNS-Bereichen abgebildet werden können. Dies macht Sinn, zumal Kognition kein starres, festgelegtes Gebilde ist, sondern ein dynamisches, wandelbares Konstrukt aus vielen Einzelkomponenten, welche kontinuierlich auf äußere Umstände und Anforderungen reagiert. Diesem Umstand gilt es in zukünftigen Studien vermehrt Rechnung zu tragen.

Gerade aufgrund der selektiven Wirkung von MPH auf die Konsolidierung von deklarativen Lerninhalten in den eigenen Studienergebnissen wäre es interessant, diese Besonderheit in zukünftigen Studien aufzugreifen und beispielsweise mittels bildgebender Verfahren zu untersuchen, ob sich beim Lernen unter MPH-Einfluss speziell in den beteiligten Gehirnregionen der Papez-Schleife (Hippocampus, Fornix, Corpora mammilaria, Thalamus) (Granziera et al., 2011), welche maßgeblich in den Prozess der Gedächtniskonsolidierung eingebunden sind, Auffälligkeiten im Aktivitätsmuster ergeben.

4) Fokus Neurodegeneration:

Darüberhinaus erscheint es sinnvoll, das mögliche Potential von Koffein, MPH, Modafinil und Ghrelin in Richtung neurodegenerativer Erkrankungen weiter zu untersuchen.

Hinsichtlich Koffein haben experimentelle Daten aus einem Mausmodell sowie prospektive Ergebnisse an älteren Menschen bereits Hinweise darauf geliefert haben, dass Koffein durch bisher unbekannte Mechanismen präventiv vor neurodegenerativen Erkrankungen wie Demenz vom Alzheimer-Typ schützen könnte (Arendash et al., 2009; Wierzejska, 2016).

Bezüglich MPH bzw. Modafinil wäre eine tiefergehend Untersuchung von Patienten mit erworbenen kognitiven Defiziten gezielt mit Fokus auf Demenzformen und solche Krankheiten, denen eine Dysbalance im Bereich Dopamin oder Noradrenalin zugrundeliegt, wie beispielsweise im Falle von Morbus Parkinson sowie atypischen Parkinsonsyndromen, die häufig eine Schnittstelle zwischen Demenz und Parkinson-Erkrankung darstellen, von besonderem Interesse. Erste Vorstöße in diese Richtung lieferten Hinweise, dass MPH beispielsweise bei Parkinson-Patienten vielversprechende Ansätze im Bereich Kognition, Motorik und Stimmung besitzt, allerdings fehlen hier noch Ergebnisse aus ausreichend großen und evidenten Studien (Auriel, Hausdorff, und Giladi 2009).

Auch mit Hinblick auf Ghrelin deutet vieles darauf hin, dass Ghrelin bei Krankheiten wie Alzheimer-Demenz, Morbus Parkinson und ischämischen Gehirnschäden neuroprotektiv wirken könnte (Andrews, 2011; Stoyanova, 2014). So konnte gezeigt werden, dass Ghrelin in einem Alzheimer-Mausmodell sowohl kognitive Defizite abfangen und ihnen entgegenwirken kann, als auch die Amyloid-Plaquelast mildert und darüberhinaus hypothalamische Zellen vor A β -Toxizität schützt (Dhurandhar et al. 2013; Gomes et al. 2014; Kunath et al. 2015). Auch beim Menschen gibt es deutliche Hinweise, dass Ghrelin im Zusammenhang mit Alzheimer-Demenz noch eine wichtige Rolle spielen könnte: Während die Ghrelin-Plasmakonzentrationen bei Alzheimer-Patienten nicht von denen gesunder Probanden abweichen, konnten Gahete et al. anhand von post-mortem Hirngewebschnitten nachweisen, dass sowohl die Ghrelinkonzentration und die Dichte an Ghrelin-Rezeptoren, als auch Ghrelin-assoziierte Enzyme wie GOAT bei Alzheimerpatienten im Temporallappen lokal erheblich herunterreguliert sind (Proto et al., 2006; Gahete et al., 2010). Bedenkt man, dass der Temporallappen derjenige Teil des Gehirns ist, der ganz elementar mit dem Bereich Gedächtnis zusammenhängt und gleichzeitig das am stärksten betroffene Hirnareal bei Alzheimer-Demenz darstellt, so liegt der Schluss nahe, die Aktivitätsminderung von Ghrelin in diesem Areal als Folge der Erkrankung zu sehen und eventuell sogar als Mitursache für die kognitiven Defizite im Bereich Gedächtnis. Ghrelin könnte in diesem Sinne also als Korrelat für den kognitiven Abbau bei Alzheimer-Demenz sowohl als prognostischer und diagnostischer Marker, als auch als potentieller therapeutischer Ansatzpunkt in Frage kommen (Gahete et al., 2011; Stoyanova, 2014).

Daneben gibt es erste Erkenntnisse, dass Ghrelin im Rahmen von ischämischen Ereignissen wie Schlaganfällen imstande scheint, über anti-apoptotische Signalkaskaden Infarktareale einzudämmen und damit vitales Gewebe zu retten (Chung et al., 2007; Hwang et al., 2009; Spencer et al., 2013).

5) Neue Wege:

Neben den klassischen Stimulanzien MPH, Modafinil und Koffein, zu denen bereits vergleichsweise viele Studien existieren ohne bisher zu einer eindeutigen Studienlage gekommen zu sein, macht es Sinn, die Suche nach kognitionsfördernden Substanzen auf neu entdeckte, experimentellere Substanzen auszuweiten, welche sich im Bereich Kognitionsforschung noch in einem frühen Stadium befinden, aber bereits vielversprechende erste Ergebnisse verzeichnen konnten. Gemeinsam ist diesen Substanzen, dass sie, anders als beispielsweise Modafinil und MPH, ein sehr klar umrissenes Wirkprofil im ZNS haben und dabei gezielt auf Areale wirken, welche direkt mit Kognition in Verbindung stehen. Zu diesen Substanzen zählen einerseits synaptische Ansatzpunkte wie allosterische GABA-Rezeptor-Modulatoren, die über ihre regulatorische Wirkung die neuronale Aktivität in einem fein-justierten Gleichgewicht halten (Ballard et al., 2009; Koh et al., 2013) sowie einige Substanzen, die letztlich alle über eine Modulation der synaptischen Glutamat-Übertragung wirken (AMPAkine, NMDA-Rezeptor-Modulatoren, nicotinerge α -ACh-Rezeptor-Agonisten) und damit direkt die Bildung von LTPs fördern – einem Prozess, der für Lernvorgänge repräsentativ und elementar wichtig ist (Lynch et al., 2011; Collingridge et al., 2013; Shineman et al., 2013; Fond et al., 2015).

Andererseits zählen dazu Moleküle, die über eine Manipulation von Transkriptionsfaktoren wie z.B. CREB wirken, sowie sog. Histon-Deacetylase-Inhibitoren, die über epigenetische Mechanismen wiederum stimulierend auf Transkriptionsfaktoren wie CREB wirken und auf diese Weise synaptische Plastizität und Gedächtnisbildung unterstützen (Lanni et al., 2008; Lee and Silva, 2009; Gräff and Tsai, 2013).

6. Exkurs: Ethische Aspekte der CE-Forschung

Die ethischen Dimensionen der CE-Forschung wurden im Laufe der letzten Jahre viel diskutiert. Grundlage der ethischen und gesellschaftlichen Debatte rund um das Feld der Kognitionsforschung und potentiellen Kognitiven Enhancern waren seit Jahren zunehmende Prävalenzzahlen des zweckentfremdeten Gebrauchs dieser Substanzen in der Bevölkerung. In diesem Zusammenhang tauchten erstmals Begriffe wie „Smart drugs“, „Life-style-drugs“ und „Minddoping“ auf, die den Gebrauch bestimmter, meist verschreibungspflichtiger Substanzen zum alleinigen Zweck der kognitiven Selbstoptimierung in einem Leistungsumfeld beschreibt, welche daraufhin sowohl in den öffentlichen Medien (The Guardian, Forbes) als auch in vielen Wissenschaftszeitschriften (Nature) rasch zu einem bis heute wichtigen und häufig besprochenen Thema aufstiegen (Langreth, 2002; Sahakian and Morein-zamir, 2007; Maher, 2008; Talbot, 2009).

Tatsächlich zeigen Studien und Befragungen in Deutschland, dass der Missbrauch von verschreibungspflichtigen Substanzen mit dem Ziel der kognitiven Leistungssteigerung kein Einzelfall mehr ist, besonders in bestimmten Bevölkerungs- und Berufsgruppen wie Krankenhauspersonal, Schülern, Studenten und allgemein Berufsgruppen, die regelmäßig einem hohen Zeit- und Leistungsdruck ausgesetzt sind (Thier and Gresser, 2017). Im Rahmen des DAK-Gesundheitsreports 2015, einer groß angelegten Befragung von mehreren Tausend Erwerbstätigen zwischen 20 und 50 Jahren, zeigte sich beispielsweise, dass circa sieben Prozent der Befragten schon einmal verschreibungspflichtige Medikamente wie MPH, AMPH, Modafinil oder Beta-Blocker explizit zur Leistungssteigerung eingenommen haben (Kordt, 2015). Im vorhergehenden DAK-Gesundheitsreport 2009, also sechs Jahre zuvor, lag diese Lebenszeit-Prävalenz noch bei knapp unter fünf Prozent (IGES, 2009). Eine andere Studie von Middendorff et al. kam bei der Befragung von über 6700 Studenten mit einer Lebenszeit-Prävalenz von circa sechs Prozent für den Gebrauch von sog. Stimulanzien (MPH, Modafinil, AMPH) zu einem ähnlichen Ergebnis (Middendorff et al., 2015), während Mache et al. und Franke et al. in ihren Untersuchungen an Schülern und Studenten explizit für MPH und Modafinil deutlich niedrigere Prävalenzen fanden, die sich zwischen 0,8 und 2,2 Prozent bewegten, während jedoch 10,5 Prozent der Befragten angaben, desöfteren Koffein-Tabletten zur Steigerung von Konzentration und geistiger Leistungsfähigkeit eingenommen zu haben (Mache et al., 2012; Franke et al., 2014).

Im Vergleich mit anderen europäischen Ländern wie Dänemark und Großbritannien zeigen sich insgesamt ähnliche Werte (Holloway and Bennett, 2012; Ragan et al., 2013), während Studien aus den USA deutlich höhere Prävalenzen zwischen fünf bis 15 Prozent (Smith and Farah, 2011) bzw. bis zu 20 Prozent Lebenszeit-Prävalenz an amerikanischen Schulen und Universitäten (Maher, 2008) verzeichneten.

Zeitgleich entwickelte sich eine Notwendigkeit von Seiten der Forschung, diesen Gebrauch prokognitiver Substanzen zur Leistungssteigerung durch Gesunde und damit die CE-Forschung

allgemein zu evaluieren, sich dazu zu positionieren und auf einer ethischen Ebene zu erörtern (Morris, 2008; Larriviere et al., 2009; Hyman, 2011; Lynch et al., 2011).

Die Kernfrage der ethischen Diskussion bestand dabei meist darin, ob die Einnahme von Substanzen mit einer vermeintlich kognitionsverbessernden Wirkung, die häufig wie MPH und Modafinil sogar verschreibungspflichtig und demnach nur für spezifische medizinische Indikationen zugelassen sind, auch von Gesunden ohne jegliche kognitiven Defizite mit dem alleinigen Ziel der kognitiven Selbstoptimierung und der Stimulation ihrer Fähigkeiten über das normale Maß hinaus moralisch vertretbar ist. Parallel dazu wurde häufig die Frage gestellt, ob die dazugehörige Forschung auf diesem Gebiet, durchgeführt an gesunden Probanden, verfolgt und gefördert werden sollte, auch wenn daraus kaum ein sozial relevanter Beitrag auf dem Gebiet der zukünftigen Begegnung neurodegenerativer Erkrankungen zu erwarten ist.

Die Positionen für bzw. gegen die Nutzung von potentiellen CEs spaltet sich in zwei Lager, die ihre Argumentation untereinander auf sehr ähnliche Aspekte stützen. Während die Seite der Befürworter insgesamt dünn besiedelt ist, überwiegt deutlich das Gewicht kritischer Stimmen, die vor den Konsequenzen eines allzu liberalen Umgangs mit diesen Substanzen warnen (Morris, 2008; Hyman, 2011).

Die Argumentation **für** die leistungsorientierte Erforschung, Entwicklung und Nutzung moderner Substanzen zur Stimulierung kognitiver Bereiche kann man unter dem Konzept des Handlungs-Utilitarismus - einer Form der zweckorientierten Ethik - zusammenfassen, der das outcome bzw. das Erreichen eines klar definierten Ziels, in diesem Fall die Steigerung der kognitiven Leistungsfähigkeit, als ausschlaggebenden Faktor in der ethischen Abwägung und Entscheidungsfindung ansieht (Mandal et al., 2016). Demzufolge heiligen die Mittel hier den Zweck und müssen sich dem Erreichen des Ziels unterordnen. In einem abgemilderten Verständnis dieses Konzepts argumentieren beispielsweise Beyer et al., dass ein Gebrauch von MPH vertretbar ist, solange das Nutzen-Risiko-Gefälle dies erlaubt, der kognitive Mehrwert also die in Kauf zu nehmenden Nebenwirkungen überträgt, z.B. indem Ärzte während einer Nachtschicht dank CE-Gebrauch aufmerksamer und weniger fehleranfällig arbeiten und damit eine qualitativ hochwertige Behandlung der Patienten sicherstellen können (Beyer et al., 2014). Greely et al. gehen noch einen Schritt weiter, indem sie auf das Recht auf Selbstbestimmung des Einzelnen verweisen, wonach jeder Erwachsene imstande und aufgefordert ist, für sich selbst zu entscheiden, ob er sich den Risiken einer solchen Substanz aussetzen möchte, um kognitiv davon zu profitieren, oder nicht. Ihrer Meinung nach, die auch von einigen anderen geteilt wird, stellt der Gebrauch von potentiellen kognitiven Enhancern in unserer modernen und wettbewerbsgeprägten Zeit lediglich einen weiteren Ansatz im Rahmen des natürlichen Strebens nach Selbstverbesserung der eigenen Fähigkeiten dar, vergleichbar etwa mit körperlichem oder geistigem Training, weshalb alle neuen Methoden kognitiven Enhancements, auch wenn sie auf dem Einsatz einer chemischen Substanz oder Medikaments beruhen, von vornherein begrüßt und genutzt werden sollten (Greely, 2008; Harris, 2009; Bostrom and Sandberg, 2014).

Die Gegenseite hingegen warnt vor einer Verharmlosung des Gebrauchs potentieller CEs, v.a. verschreibungspflichtiger Medikamente wie MPH und Modafinil, ohne medizinische Indikation. Deren Argumentation folgt im Gegensatz zum ergebnisorientierten Utilitarismus der Befürworter großteils einem deontologischen Handlungsansatz, bei dem Pflichten und ethische Wertvorstellungen die Richtung der Entscheidung bestimmen, während das Endergebnis zweitrangig ist (Mandal et al., 2016).

Dabei kann die Position der Kritiker insgesamt auf vier Hauptaspekte heruntergebrochen werden:

1) Risiken und Regulierung:

Auf der Grundlage, dass die meisten der zur kognitiven Leistungssteigerung verwendeten Substanzen verschreibungspflichtige Medikamente (MPH, Modafinil, AMPH) sind, ist deren zweckentfremdeter Gebrauch ohne irgendeine medizinische Indikation als illegal, zumindest jedoch als fragwürdiger „off-label“-Gebrauch anzusehen, unabhängig davon, ob der Konsument das Medikament über Freunde, Bekannte oder sonstige Dritte mit einem gültigen Rezept bezieht, oder selbst einen Arzt bzw. eine Ärztin davon überzeugt, ein Rezept für das Medikament auszustellen. Die Kritiker werten allein diesen Umstand als alarmierend, zumal die missbrauchten Substanzen Medikamente darstellen, die nur für therapeutische Zwecke in bestimmten Erkrankungen wie ADHS (MPH, AMPH) oder Narkolepsie (Modafinil) entwickelt und zugelassen wurden, weswegen auch kaum Studien über das Ausmaß von Nebenwirkungen und Langzeitwirkungen im gesunden Menschen vorliegen (Ragan et al., 2013; Beyer et al., 2014). Manche gehen sogar soweit, eine Notwendigkeit der staatlichen Regulierung des Zugangs zu solchen Substanzen von Seiten des Gesetzgebers in Aussicht zu stellen, damit der Medikamentenmissbrauch mit dem Ziel des Gehirndopings an Schulen und Universitäten nicht überhand nimmt (Fukuyama, 2002; Farah et al., 2004; Chatterjee, 2009; Ragan et al., 2013).

2) Auswirkungen auf die Gesellschaft:

In den Augen der Gegner schafft der Gebrauch von potentiellen CEs neue ethische Problemfelder und verschärft schon existente soziale Asymmetrien. So wird beispielsweise von Farah et al. darauf aufmerksam gemacht, dass das Phänomen des Gehirndopings unsere ohnehin schon stark wettbewerbs- und leistungsgeprägte Gesellschaft noch weiter auf Effizienz und Produktivität reduziert und parallel das Bildungsgefälle einer Gesellschaft noch weiter verstärkt (Farah et al., 2004). Erlaubt man den Gebrauch dieser Substanzen, entstünde sehr wahrscheinlich eine Asymmetrie hinsichtlich Verteilung und Zugang, da davon auszugehen ist, dass keine Krankenkasse gewillt ist, die Kosten für Gehirndoping zu übernehmen, wonach wohl nur eine privilegierte Mittel- bis Oberschicht die finanziellen Mittel besitzen würde, von diesen Substanzen Gebrauch zu machen. Als Folge besteht die Gefahr, dass die Schere zwischen ohnehin schon überdurchschnittlich akademisch (aus-)gebildetem Mittelstand und bildungsferneren Bevölkerungsschichten noch weiter auseinanderklafft (Hyman 2011; Beyer,

Staunton, und Moodley 2014). Zusätzlich würde ein gesellschaftlich etabliertes Gehirndoping einen immensen Druck auf all diejenigen Personen aufbauen, die sich bewusst gegen einen Gebrauch dieser Substanzen entscheiden. Im schlimmsten Falle wäre es denkbar, dass Arbeitgeber, Lehrer oder Professoren von ihren Arbeitnehmern, Schülern und Studenten erwarten, dass diese von CEs Gebrauch machen, um deren Arbeitspensum oder akademische Leistungen zu verbessern. Die Folge wäre ein erheblicher gesellschaftlicher Zwang, da der Einzelne durch Verweigerung seine Konkurrenzfähigkeit riskiert und Gefahr läuft, zum akademischen und sozialen Außenseiter zu werden (Heinz et al. 2012; Farah et al. 2004; Anjan Chatterjee 2009; Beyer, Staunton, und Moodley 2014).

3) Forschungsethik

Ein weiterer Aspekt, welcher häufig angeführt wird, ist die Frage, ob die Suche nach potentiellen CEs bzw. die Forschung daran anhand eines gesunden Probandenguts moralisch vertretbar ist. Heinz et al. geben zu Bedenken, dass CE-Forschung im Gesunden unnötige Risiken für die Probanden darstellt, während dem wissenschaftlichen Outcome eine vergleichsweise geringe Relevanz zukommt, da die Einnahme und Testung solcher Substanzen an Gesunden ohne medizinische Notwendigkeit kaum Mehrwert für die Medizin hat - Forschungsressourcen, die also lieber in therapeutische Ansätze zur Begegnung tatsächlicher kognitiver Defizite investiert werden sollten oder zumindest eine Zielsetzung aufweisen, welche die nicht vernachlässigbaren Risiken bei einer ZNS-wirksamen Substanz akzeptabel machen (Farah et al., 2004; Heinz et al., 2012; Ragan et al., 2013)

Allerdings weisen Synofzik et al. zurecht darauf hin, dass in diesem Zusammenhang die Definition des Anspruchs der Medizin auf dem Gebiet Kognition ausschlaggebend ist, da sich hier heutzutage ein Perspektivenwechsel abzeichnet: Während der Anspruch an die Medizin früher klassischerweise ausschließlich in der Therapie von Krankheiten gesehen wurde, gibt es heute Tendenzen, die Zielsetzung auf die allgemeine Verbesserung von Lebensqualität auszuweiten (Schöne-seifert et al., 2008; Synofzik, 2009). Was also im ersten Fall ethisch nicht vertretbar scheint, nämlich Forschung am Gesunden zu betreiben, welche keine direkten therapeutischen Konsequenzen hat, ist im zweiten Fall aus ethischer Sicht durchaus vertretbar, wenn sie dem Einzelnen durch verbesserte kognitive Fähigkeiten zu einer erhöhten Lebensqualität verhilft, selbst wenn diese Veränderung nur subjektiv ist.

Auch wenn beide Parteien in der Diskussion um die ethischen Dimensionen von Gehirndoping und CE-Forschung teilweise sehr unterschiedliche Positionen bekleiden, stimmen sie letztlich alle in einem Hauptpunkt überein. Dem Umstand, dass noch erheblich mehr Wissen über Wirkmechanismen, Nebenwirkungen und Implikationen dieser möglichen CEs nötig ist, um diese Diskussion angemessen weiter zu führen, die ganze ethische Komplexität dieses Felds einschätzen zu können und vor allem die Risiko-/Nutzen-Rechnung, die jeder Forschung ganz elementar zugrunde liegt, konsequent zu Ende zu führen (Farah et al., 2004; Lanni et al., 2008; Morris, 2008; Beyer et al., 2014).

Meiner Meinung nach sollte man in dieser gesamten Diskussion scharf unterscheiden zwischen dem Thema des Gebrauchs bzw. Missbrauchs von möglichen CEs durch Gesunde zur Leistungsoptimierung einerseits, und der Grundlagenforschung an solchen Substanzen in gesundem Probandengut andererseits. Während ersteres fraglos ethisch angreifbar ist, da der Gebrauch häufig einen Medikamentenmissbrauch darstellt und das Outcome darüberhinaus maximal auf einen mehr oder minder subjektiven Mehrwert des Einzelnen begrenzt ist, stellt die CE-Forschung an gesunden Personen wie im Rahmen der von uns durchgeführten Stimulanzien- und GHREEN-Studien ein wissenschaftliches Mittel dar, Grundlagenforschung zu betreiben mit dem klar formulierten Ziel, die Interaktionen der Testsubstanzen mit kognitiven Bereichen allgemein zu untersuchen, um diese dann in einem zweiten Schritt auf mögliche therapeutische Ansätze im Bereich neurodegenerativer Erkrankungen übertragen zu können. Darüberhinaus scheint Forschung an den klassischen Stimulanzien MPH, Modafinil und AMPH allein durch die steigende Prävalenz ihres Abusus in unserer Gesellschaft gerechtfertigt und mehr als notwendig, um die Allgemeinheit fundiert über Gefahren und fälschliche Erwartungshaltungen aufzuklären (Maher, 2008; Kordt, 2015).

Zukünftige Forschung auf diesem Feld ist darüberhinaus unerlässlich, um den kommenden Herausforderungen einer immer älter werdenden Bevölkerung samt den damit verbundenen Abnutzungserscheinungen und krankheitsbedingt erworbenen Einschränkungen kognitiver Fähigkeiten auf einer breiten wissenschaftlichen Erkenntnisbasis zu begegnen.

7. Zusammenfassung

Die Suche nach sog. kognitiven Enhancern, also Substanzen, welche kognitive Domänen positiv beeinflussen, ist angesichts unserer überalternden Gesellschaft und den damit verbundenen Herausforderungen hinsichtlich Erkrankungen, die einen kognitiven Abbau bedingen, aktueller denn je und daher ein intensiv beforschtes Feld auf dem Gebiet der Kognitionsforschung. Mittlerweile stehen zahlreiche Substanzen im Fokus der Forschung, darunter bereits verfügbare Medikamente ebenso wie experimentelle Substanzen, die sich möglicherweise für diesen Zweck eignen.

In dieser Arbeit wurden Koffein, Methylphenidat, Modafinil und Ghrelin hinsichtlich ihrer Wirkungen auf verschiedene kognitive Domänen gesunder Probanden (Logik, Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis, Informationsverarbeitung, Kreativität und Lernen bzw. Gedächtnisbildung) untersucht. Zu diesem Zweck wurden zwei Studien an der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie der Charité Berlin (Stimulanzenstudie) und dem Max-Planck-Institut für Psychiatrie München (GHREEN-Studie) durchgeführt, wobei meine persönliche Leistung zum einen in der Betreuung und Durchführung sowie der Auswertung der kognitiven Ergebnisse der GHREEN-Studie bestand, zum anderen in der anschließenden Gegenüberstellung der vier Testsubstanzen untereinander hinsichtlich Kognition.

Beide Studien basierten auf einem randomisierten, doppelt verblindeten, intraindividuellen Studiendesign. Während im Rahmen der Berliner Stimulanzenstudie in einem dreiarmligen Studiendesign mit je 16 Probanden pro Testarm Koffein, Methylphenidat und Modafinil untersucht wurden, beschäftigte sich die GHREEN-Studie in München mit einer Fallzahl von 21 Probanden isoliert mit dem Einfluss von Ghrelin auf Kognition.

Koffein ist eine im Alltag ubiquitär anzutreffende Substanz, welche aufgrund ihrer Wirkung als Adenosin-Antagonist im ZNS eine allgemein wachsamkeitsfördernde Wirkung entfaltet.

Methylphenidat wirkt als amphetamin-verwandte Substanz im ZNS vorrangig durch eine indirekte Konzentrationserhöhung von Dopamin- und Noradrenalinspiegeln und wird therapeutisch bei ADHS-Patienten zur Verbesserung der Konzentrationsfähigkeit und bei Narkolepsie zur Behandlung von Schlafanfällen während des Tages eingesetzt (Fachinformation Ritalin (Novartis), 2018).

Modafinil entfaltet im ZNS komplexe Wechselwirkungen mit verschiedenen Neurotransmittersystemen, einerseits katecholaminassoziiert vergleichbar mit Methylphenidat, andererseits auch hinsichtlich Serotonin, Glutamat und Histamin. Modafinil wird zur Behandlung der exzessiven Schläfrigkeit bei Narkolepsie eingesetzt, da die Substanz die Wachheit bei verschiedenen Spezies einschließlich des Menschen erhöht (Fachinformation Vigil (TEVA), 2015).

Ghrelin entfaltet als orexigenes Neuropeptid, welches maßgeblich an der Hunger- und Stoffwechselregulation des menschlichen Organismus beteiligt ist, auch in mehreren ZNS-

Regionen wie Hippocampus und Amygdala seine Wirkung, wobei die exakten Signalwege diesbezüglich noch nicht im Detail bekannt sind. Ghrelin stellte damit unter den vier getesteten Substanzen den am stärksten experimentell geprägten Ansatz dar.

Für alle vier Testsubstanzen konnten in früheren Studien bereits Effekte auf dem Gebiet Kognition nachgewiesen werden, allerdings gelangten diese zu teils konträren und inkonsistenten Ergebnissen, welche bisher keine eindeutigen Aussagen über das kognitive Wirkprofil der Testsubstanzen, v.a. hinsichtlich gesunder Probanden, erlaubten:

Für Koffein lag bisher am meisten Evidenz für einen Effekt in den Bereichen Aufmerksamkeit und Reaktionszeit vor, während Methylphenidat in früheren Studien die schlüssigsten Ergebnisse im Bereich Arbeitsgedächtnis und Informationsverarbeitung zeigte. Für Modafinil konnte in mehreren Studien ein positiver Effekt hinsichtlich komplexer kognitiver Aufgabenstellungen wie z.B. Planungsfähigkeit und Lernvorgänge nachgewiesen werden. Ghrelin zeigte im Tiermodell positive Wirkungen im Bereich Gedächtnisformation, während für den Menschen hinsichtlich Ghrelin und Kognition bis dato kaum Studienergebnisse vorlagen.

Auf Grundlage dieses Forschungsstands wurden im Rahmen der beiden Studien in Berlin und München die Auswirkungen der einzelnen Testsubstanzen auf verschiedene kognitive Bereiche anhand einer gemeinsamen kognitiven Testbatterie verglichen. Dem intraindividuellen Studiendesign folgend durchliefen sämtliche Probanden zwei identisch aufgebaute Testblöcke, davon in randomisierter Zuordnung einmal unter Einfluss eines Placebos und einmal unter Einfluss der jeweiligen Testsubstanz. In die beiden Studien wurden ausschließlich gesunde, männliche Probanden im Alter von 20 bis 35 Jahren eingeschlossen.

Die Verabreichung der jeweiligen Testsubstanz erfolgte im Falle der Stimulanzenstudie als einmalige, oral applizierte Dosis von 20 mg unretardiert-wirkendem Methylphenidat, 200 mg Modafinil bzw. 200 mg Koffein. Im Rahmen der GHREEN-Studien hingegen erfolgte die Verabreichung der Testsubstanz aufgrund der kurzen Halbwertszeit von Ghrelin aufgeteilt auf zwei Dosen 100 µg Acyl-Ghrelin gelöst in 5 ml Aqua ad injectabilia, welche im Abstand von ca. 30 Minuten jeweils in Form eines intravenös applizierten Semibolus über 2-3 Minuten verabreicht wurden, sodass jeder Proband am Tag der Ghrelin-Verumbedingung 200 µg Acyl-Ghrelin verabreicht bekam.

Die kognitive Testung umfasste zum einen eine Lern- bzw. Gedächtnisaufgabe mit nur visuellen (GHREEN) bzw. visuellen und auditiven (Stimulanzenstudie) Lerninhalten, welche zu einem späteren Zeitpunkt im Rahmen eines sog. Recalls erneut abgefragt wurden. Zum anderen eine gemeinsame kognitive Testbatterie bestehend aus fünf neuropsychologischen Tests (Bochumer Matrizentest, Psychomotorischer Vigilanztest, Zahlen-Verbindungs-Test, Reverse-Digit-Span-Test, Alternative-uses-Test), welche die Wirkung auf verschiedene kognitive Domänen abbilden sollten.

Die Ergebnisse der Stimulanzienstudie zeigten für Koffein einen signifikanten Effekt im Bereich Aufmerksamkeit und Reaktionszeit sowie beim Lernen auditiver Lerninhalte im sog. direkten Free Recall, also einer unmittelbaren Abfrage der Lerninhalte direkt im Anschluss an die eigentliche Lernaufgabe, bei der die Probanden ohne Vorgaben alle Begriffe nennen sollten, welche sie noch erinnern konnten. Methylphenidat führte einerseits zu einem positiven Effekt im Bereich Kreativität, andererseits hinsichtlich dem Lernen visueller und auditiver Inhalte sowohl im direkten Free Recall als auch im Rahmen des zeitversetzten Free Recalls 24 Stunden später. Unter Modafinileinfluss kam es zu einem isolierten Effekt auf die Präzision des Lernens im Rahmen des unmittelbaren Free Recalls auditiver Lerninhalte. Im Rahmen der GHREEN-Studie zeigten sich unter Ghrelineinfluss keinerlei Effekte hinsichtlich der getesteten kognitiven Domänen.

Auf Basis dieser Ergebnisse ließen sich für Koffein, Methylphenidat und Modafinil selektive Wirkungen, primär in den Bereichen Lernen, Aufmerksamkeit und Kreativität, nachweisen. Dies scheint von besonderem Interesse, da die vier Testsubstanzen im Rahmen dieser Arbeit erstmals direkt hinsichtlich ihrer Wirkung auf kognitive Domänen gegenübergestellt wurden. Bezüglich Ghrelin war GHREEN die erste systematische Studie, welche den Ansatz verfolgte, die aus tierexperimentellen Modellen gewonnenen Erkenntnisse im Bereich Kognition, auf menschliche Probanden zu übertragen, sodass auch das Fehlen signifikanter Ergebnisse unter Ghrelineinfluss eine wichtige Erkenntnis darstellt.

Die Frage nach dem kognitiven Wirkprofil der vier Testsubstanzen und deren Qualitäten als Kognitive Enhancer muss differenziert beantwortet werden. In Zusammenschau mit dem bisherigen Forschungsstand deuten die erhobenen Ergebnisse darauf hin, dass Koffein, Methylphenidat, Modafinil und Ghrelin wohl keine globalen Kognitiven Enhancer im Sinne von Substanzen, welche allgemein das kognitive Leistungsniveau steigern, darstellen, sondern passend zu den spezifischen Effekten der beiden Studien selektiv auf einzelne kognitive Teilbereiche wirken.

Mögliche Limitierungen der Dissertation ergeben sich primär aus der erschwerten Handhabung des Signifikanzniveaus bei multipler Testung sowie der lediglich einmaligen Verabreichung der Testsubstanzen, welche dem komplexen Studiendesign geschuldet sind.

8. Danksagung

Allen voran danke ich meinem Doktorvater Prof. Axel Steiger sowie meinem Doktorarbeitsbetreuer Martin Dresler, die stets ein offenes Ohr für mich hatten und mir mit ihren Anregungen den Weg wiesen. Daneben bedanke ich mich herzlich bei Dr. Dimitris Repantis für den fachlichen Austausch sowie die freundliche Zur Verfügungstellung der Daten aus der Stimulanzenstudie an der Berliner Charité, für deren Durchführung er zuständig war. Ganz besonderer Dank gilt meinem Freund und Kollegen Nicolas Kunath, mit dem zusammen ich die GHREEN-Studie betreuen und durchführen durfte. Ohne seine ruhige Art, immenses fachliches Wissen und vor allem Freundschaft wäre mir vieles deutlich schwerer gefallen.

Ich danke meiner Familie, allen voran meiner Großmutter, die mich zu jeder Zeit bedingungslos unterstützt und mit ihren Ansichten inspiriert hat. Meinem Bruder, der sich immer Zeit für mich nimmt, obwohl er keine hat. Meiner Mutter, die stets Verständnis zeigt, auch wenn es sich um Umwege handelt. Und meinem Vater, der ohne große Worte immer dicht hinter mir steht.

Ich danke meinen Mitbewohnern Lorenz und Veronika, die mir wichtige Freunde und Ansprechpartner in allen Lage sind und mich während des gesamten Prozess dieser Dissertation mit Rat und Tat begleitet haben.

Ich danke von Herzen meinen Freunden (Philipp, Johanna, Julian, Victor, Judith, Johannes, Dorian), die mich aus der Ferne unterstützt haben und sich geduldig alles Mögliche zu dem Thema Neurokognition angehört haben ohne mit der Wimper zu zucken.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Freundin Theresa bedanken. Ohne ihre Liebe, Ehrlichkeit und Vertrauen wäre ich häufig verloren.

9. Anhang

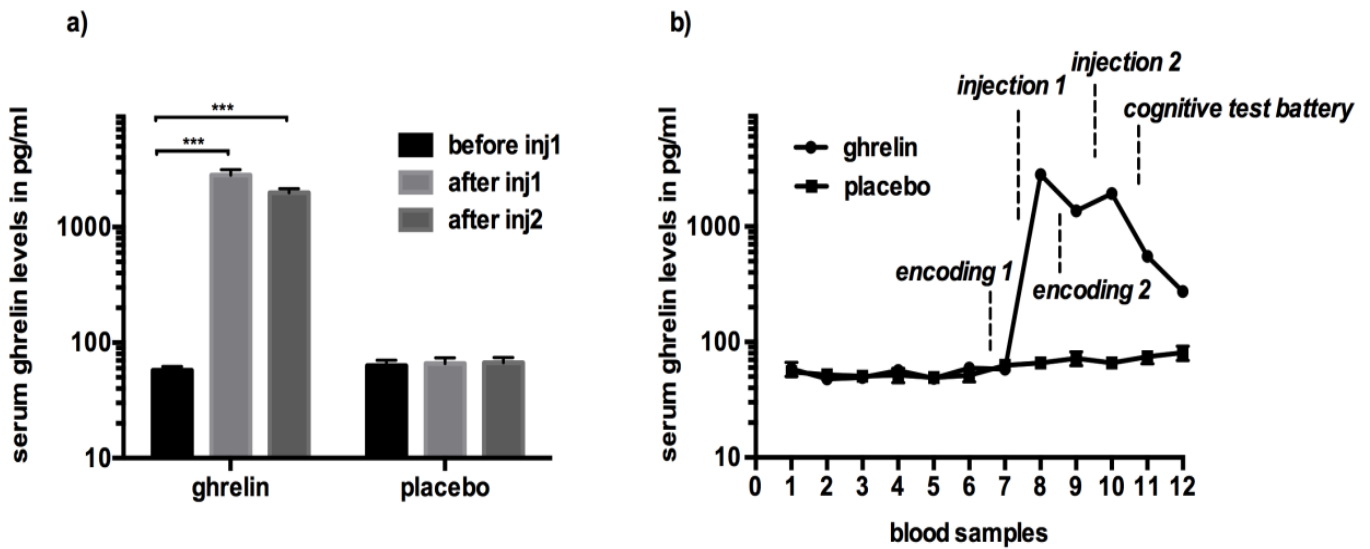


Abb. 12: Darstellung der durchschnittlichen peripheren Serum-Ghrelin-Werte samt Standardfehler unter Verum- bzw. Placebobedingung:

a) Serum-Ghrelin Werte waren unter Ghrelin-Einfluss sowohl nach der ersten als auch nach der zweiten Injektion signifikant höher (jeweils $p < 0.0001$) als der Ausgangswert „before inj1“ („before inj1“: gemittelte Werte der vor der ersten Injektion entnommenen Blutproben).

b) Serum-Acyl-Ghrelin Werte stiegen unter der Ghrelinbedingung kurz nach der ersten Injektion deutlich an, zeigten daraufhin einen kurzzeitigen Abfall aufgrund Ghrelins kurzer Halbwertszeit und stiegen sodann nach der zweiten Injektion erneut an, bevor sie zum Ende des Testtags wieder abfielen. Sowohl während der zweiten Lernphase im MRT als auch während der kognitiven Testbatterie waren somit allen Probanden supraphysiologische Serum-Acyl-Ghrelin Werte messbar.

Quelle: (Kunath et al., 2016)

	Test	Placebo		Koffein		Koffein vs Placebo	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	F-Wert	p-Wert
Arbeitsgedächtnis	dual n back: durchschnittliches n-Level	1.99	0.41	2.18	0.51	F(1,15) = 3.39	.085
	dual n back: Reaktionszeit in ms	1342	264	1352	185	F(1,15) = 0.07	.789
Lernen auditiver Inhalte (verbales Gedächtnis):	False memory test mit free recall - korrekt	35.37	12.78	39.88	11.47	F(1,15) = 4.81	.044*
Direkte Abfrage	free recall - Köder	1.38	1.26	1.19	0.98	F(1,15) = 0.25	.628
	Wiedererkennung – korrekt	16.50	2.92	17.44	2.16	F(1,15) = 2.37	.144
	Wiedererkennung – Distraktoren	14.63	4.51	16.25	2.59	F(1,15) = 2.07	.170
	Wiederkennung – Distraktoren; fälschlich erkannt	4.06	2.38	3.75	2.59	F(1,15) = 0.33	.575
	Wiederkennung – Consc. memory	38.06	1.61	38.44	2.13	F(1,15) = 0.48	.497
Verzögerte Abfrage nach 24h	Free recall – korrekt	21.44	9.11	25.75	14.39	F(1,15) = 1.72	.209
	Free recall – Köder	2.00	2.61	1.56	0.96	F(1,15) = 0.48	.500
Subjektive Einschätzung	Müdigkeit	1.3	0.9	1.0	1.0	F(1,15) = 1.74	.208
	Gelassenheit	2.7	0.6	2.8	0.7	F(1,15) = 0.52	.484

Tab. 10: Mittelwerte \pm Standardabweichung) der Ergebniswerte der außerhalb der gemeinsamen kognitiven Testbatterie durchgeführten Tests unter Koffein- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Koffeinbedingung und Placebobedingung.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

	Test	Placebo		MPH		MPH vs Placebo	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	F-Wert	p-Wert
Arbeitsgedächtnis	dual n back: durchschnittliches n-Level	2.28	0.32	2.05	0.31	F(1,13) = 4.46	.055
	dual n back: Reaktionszeit in ms	1369	163	1368	168	F(1,13) = 0	.969
Lernen auditiver Inhalte (verbales Gedächtnis):	False memory test mit Free recall - korrekt	37.69	7.66	42.44	9.39	F(1,15) = 4.71	.047*
Direkte Abfrage	Free recall - Köder	1.13	0.89	1.00	0.89	F(1,15) = 0.21	.652
	Wiedererkennung – korrekt	17.19	2.14	17.56	2.13	F(1,15) = 0.37	.549
	Wiedererkennung – Distraktoren	15.44	2.19	16.75	2.08	F(1,15) = 4.33	.055
	Wiederkennung – Distraktoren; fälschlich erkannt	4.56	2.19	3.19	2.04	F(1,15) = 5.06	.040*
	Wiederkennung – Consc. memory	36.38	2.92	38.08	2.06	F(1,12) = 5.68	.035*
Verzögerte Abfrage nach 24h	Free recall – korrekt	24.13	10.4	30.63	12.48	F(1,15) = 5.59	.032*
	Free recall – Köder	1.62	1.15	1.13	1.03	F(1,15) = 2.31	.150
Subjektive Einschätzung	Müdigkeit	1.2	0.7	0.7	0.6	F (1,15) = 15.5	.001*
	Gelassenheit	2.8	0.8	2.6	0.8	F (1,15) = 0.87	.364

Tab. 11: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Ergebniswerte der außerhalb der gemeinsamen kognitiven Testbatterie durchgeführten Tests unter Methylphenidat- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Methylphenidatbedingung und Placebobedingung.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

	Test	Placebo		MOD		MOD vs Placebo	
		Mittelwert	St.abw.	Mittelwert	St.abw.	F-Wert	p-Wert
Arbeitsgedächtnis	dual n back: durchschnittliches n- Level	2.19	.58	2.02	.52	F(1,15) = 2.56	.131
	dual n back: Reaktionszeit in ms	1428	133	1391	170	F(1,15) = 1.43	.251
Lernen auditiver Inhalte (verbales Gedächtnis):	False memory test mit free recall - korrekt	38.56	9.95	39.50	8.11	F(1,15) = .24	.632
Direkte Abfrage	free recall - Köder	1.62	1.36	0.56	0.73	F(1,15) = 10.1	.006*
	Wiedererkennung – korrekt	17.87	1.85	17.19	2.86	F(1,14) = 0.18	.677
	Wiedererkennung – Distraktoren	15.6	2.38	15.94	2.54	F(1,14) = 0.19	.668
	Wiedererkennung – Distraktoren; fälschlich erkannt	4.33	2.35	3.75	2.32	F(1,14) = 0.73	.407
	Wiedererkennung – Consc. memory	37.07	3.34	37.86	1.99	F(1,12) = 1.37	.265
Verzögerte Abfrage nach 24h	Free recall – korrekt	27.5	11.5	30.5	8.36	F(1,15) = 2.39	.143
	Free recall – Köder	1.25	1.18	0.88	1.09	F(1,15) = 1.9	.188
Subjektive Einschätzung	Müdigkeit	1.2	0.7	0.8	0.7	F (1,15) = 6.36	.023*
	Gelassenheit	2.7	0.8	2.6	0.7	F (1,15) = 0.03	.857

Tab. 11: Mittelwerte \pm Standardabweichung der Ergebniswerte der außerhalb der gemeinsamen kognitiven Testbatterie durchgeführten Tests unter Modafinil- und Placeboeinfluss sowie eine Übersicht aller mittels ANOVA berechneten statistischen Testgrößen zur Gegenüberstellung von Modafinilbedingung und Placebobedingung.

*: signifikanter Wert ($p < .05$); **: hoch signifikanter Wert ($p < .01$)

<i>Kognitiver Teilbereich</i>	<i>Test</i>	<i>CAF</i>	<i>MPH</i>	<i>MOD</i>	<i>GHR</i>
Lernen auditiver Inhalte (verbales Gedächtnis)	Direkter Free recall	↑	↑	↔	-
	Direkter Free recall – Köder	↔	↔	↑	-
	Korrekt wiedererkannt (Cued Recall)	↔	↔	↔	-
	Wiedererkennung – Distraktoren	↔	(↑)	↔	-
	Wiedererkennung – Distraktoren; fälschlich erkannt	↔	↑	↔	-
	Wiedererkennung – Bewusstes Gedächtnis	↔	↑	↔	-
	Wiedererkennung – bewusste aber falsche Gedächtnisinhalte	↔	↔	↔	-
	Verzögerter Free Recall – richtig erinnert	↔	↑	↔	-
	Verzögerter Free Recall – Köder	↔	↔	↔	-
Moralischer Questionnaire	Verändertes Antwortverhalten	-	-	-	↔
Selbsteinschätzung der Probanden	Vor Wiedererkennungstask – VAS bzgl. folgender Gedächtnisleistung	↔	↔	↑	-
	Nach Wiedererkennungstask – VAS falsch wiedererkannt	↔	(↑)	↔	-
Subjektive Parameter	Müdigkeit	↔	↑	↑	-
	Gelassenheit	↔	↔	↔	-

Tab. 13: Zusammenschau der Ergebnisse der Tests außerhalb der gemeinsamen kognitiven Testbatterie und Lernaufgabe. ↑: Signifikanter Effekt zugunsten des Stimulans; ↓: Signifikanter Effekt zugunsten des Placebos; (↑): Trend Richtung Signifikanz zugunsten des Stimulans; (↓): Trend Richtung Signifikanz zugunsten des Placebos. ↔: kein Unterschied bzw. Trend auszumachen

10. Literaturverzeichnis

- Abizaid A, Liu Z-W, Andrews ZB, Shanabrough M, Borok E, Elsworth JD, Roth RH, Sleeman MW, Picciotto MR, Tschöp MH, Gao X-B, Horvath TL (2006) Ghrelin modulates the activity and synaptic input organization of midbrain dopamine neurons while promoting appetite. *J Clin Invest* 116:3229–3239 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1618869&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Advokat C, Scheithauer M (2013) Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) stimulant medications as cognitive enhancers. *Front Neurosci* 7:1–8.
- Agay N, Yechiam E, Carmel Z, Levkovitz Y (2014) Methylphenidate Enhances Cognitive Performance in Adults With Poor Baseline Capacities Regardless of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Diagnosis. *J Clin Psychopharmacol* 34:261–265 Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004714-201404000-00015>.
- Akamizu T, Takaya K, Irako T, Hosoda H, Teramukai S, Matsuyama A (2004) Pharmacokinetics, safety, and endocrine and appetite effects of ghrelin administration in young healthy subjects. :447–455.
- Andrews ZB (2011) The extra-hypothalamic actions of ghrelin on neuronal function. *Trends Neurosci* 34:31–40 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035199> [Accessed September 5, 2014].
- Arendash GW, Mori T, Cao C, Mamcarz M, Runfeldt M, Dickson A, Rezai-Zadeh K, Tan J, Citron BA, Lin X, Echeverria V, Potter H (2009) Caffeine reverses cognitive impairment and decreases brain amyloid- β levels in aged alzheimer's disease mice. *J Alzheimer's Dis* 17:661–680.
- Atcha Z, Chen W-S, Ong AB, Wong F-K, Neo A, Browne ER, Witherington J, Pemberton DJ (2009) Cognitive enhancing effects of ghrelin receptor agonists. *Psychopharmacology (Berl)* 206:415–427 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19652956> [Accessed October 4, 2014].
- Auriel E, Hausdorff JM, Giladi N (2009) Methylphenidate for the Treatment of Parkinson Disease and Other Neurological Disorders. *Clin Neuropharmacol* 32:75–81 Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00002826-200903000-00004>.
- Babri S, Amani M, Mohaddes G, Mirzaei F, Mahmoudi F (2013) Effects of intrahippocampal injection of ghrelin on spatial memory in PTZ-induced seizures in male rats. *Neuropeptides* 47:355–360 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23790400> [Accessed October 4, 2014].
- Bagot KS, Kaminer Y (2014) Efficacy of stimulants for cognitive enhancement in non-attention deficit hyperactivity disorder youth: A systematic review. *Addiction* 109:547–557.
- Ballard TM, Knoflach F, Prinssen E, Borroni E, Vivian JA, Basile J, Gasser R, Moreau JL,

- Wettstein JG, Buettelmann B, Knust H, Thomas AW, Trube G, Hernandez MC (2009) RO4938581, a novel cognitive enhancer acting at GABAA alpha-5 subunit-containing receptors. *Psychopharmacology (Berl)* 202:207–223.
- Baranski J V., Pigeau R, Dinich P, Jacobs I (2004) Effects of modafinil on cognitive and meta-cognitive performance. *Hum Psychopharmacol* 19:323–332.
- Battleday RM, Brem AK (2015) Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:1865–1881.
- Beck B, Pourié G (2013) Ghrelin, neuropeptide Y, and other feeding-regulatory peptides active in the hippocampus: role in learning and memory. *Nutr Rev* 71:541–561 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23865799> [Accessed October 4, 2014].
- Bellar D, Glickman EL, Judge LW, Gunstad J (2013) Serum ghrelin is associated with verbal learning and adiposity in a sample of healthy, fit older adults. *Biomed Res Int* 2013:202757 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3732628&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Benkert O et al. (2010) Indikationen Kurz wirksames Methylphenidat: Ritalin. In: *Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z*, pp 150–151. Springer Berlin Heidelberg.
- Benso A, Calvi E, Gramaglia E, Olivetti I, Tomelini M, Ghigo E, Broglio F (2013) Other than growth hormone neuroendocrine actions of ghrelin. *Endocr Dev* 25:59–68 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652392> [Accessed October 4, 2014].
- Beyer C, Staunton C, Moodley K (2014) The implications of methylphenidate use by healthy medical students and doctors in South Africa. *BMC Med Ethics* 15:20 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3974029&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Birg H (2004) Soziale Auswirkungen der demographischen Entwicklung.
- Boecking W, Klamar A, Kitzmann F, Kirch W (2012) Pharmaco-economic impact of demographic change on pharmaceutical expenses in Germany and France. *BMC Public Health* 12:894 Available at: <http://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2458-12-894>.
- Bostrom N, Sandberg A (2014) Cognitive Enhancement : Methods, Ethics, Regulatory Challenges.
- Bullard SE, Griss M, Greene S, Gekker a. (2012) *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*. Available at: <http://acn.oxfordjournals.org/cgi/doi/10.1093/arclin/acs103>.
- Carlini VP, Ghersi M, Schiöth HB, de Barioglio SR (2010a) Ghrelin and memory: differential effects on acquisition and retrieval. *Peptides* 31:1190–1193 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20214944> [Accessed September 16, 2014].
- Carlini VP, Monzón ME, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR (2002) Ghrelin increases anxiety-like behavior and memory retention in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 299:739–743 Available at:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12470640>.

- Carlini VP, Perez MF, Salde E, Schiöth HB, Ramirez O a, de Barioglio SR (2010b) Ghrelin induced memory facilitation implicates nitric oxide synthase activation and decrease in the threshold to promote LTP in hippocampal dentate gyrus. *Physiol Behav* 101:117–123 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20451534> [Accessed September 23, 2014].
- Carlini VP, Varas MM, Cragolini AB, Schiöth HB, Scimonelli TN, de Barioglio SR (2004) Differential role of the hippocampus, amygdala, and dorsal raphe nucleus in regulating feeding, memory, and anxiety-like behavioral responses to ghrelin. *Biochem Biophys Res Commun* 313:635–641 Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X03025531> [Accessed September 11, 2014].
- Chapotot F, Pigeau R, Canini F, Bourdon L, Buguet A (2003) Distinctive effects of modafinil and d-amphetamine on the homeostatic and circadian modulation of the human waking EEG. *Psychopharmacology (Berl)* 166:127–138 Available at: <http://link.springer.com/article/10.1007/s00213-002-1315-8> <http://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s00213-002-1315-8.pdf>.
- Chatterjee A (2009) Is it acceptable for people to take methylphenidate to enhance performance? No. *BMJ* 338 Available at: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1956>.
- Chatterjee A, Russo M, Maher C, Campbell W, Dees RH, Hauser S (2005) Cosmetic neurology: The controversy over enhancing movement, mentation, and mood. *Neurology* 64:1320–1320 Available at: <http://www.neurology.org/cgi/doi/10.1212/WNL.64.7.1320-a>.
- Chen L, Xing T, Wang M, Miao Y, Tang M, Chen J, Li G, Ruan D-Y (2011) Local infusion of ghrelin enhanced hippocampal synaptic plasticity and spatial memory through activation of phosphoinositide 3-kinase in the dentate gyrus of adult rats. *Eur J Neurosci* 33:266–275 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21219473> [Accessed September 23, 2014].
- Chung H, Kim E, Dae HL, Seo S, Ju S, Lee D, Kim H, Park S (2007) Ghrelin inhibits apoptosis in hypothalamic neuronal cells during oxygen-glucose deprivation. *Endocrinology* 148:148–159.
- Cohen RA (2011) Yerkes–Dodson Law.
- Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, Tidball P, Fang G, Irvine MW, Costa BM, Monaghan DT, Bortolotto ZA, Molnár E, Lodge D, Jane DE (2013) The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology* 64:13–26 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.051>.
- Cowan N (2009) What are the differences between long-term, short-term, and working memory? Nelson. NIH Public Access 6123:323–338.
- DEGAM Leitlinie Demenzen (2009) DGPPN/DGN-S3-Leitlinie “Demenzen.”
- DGPPN and DGN (2015) S3-Leitlinie “Demenzen.” :132 Available at: <http://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html#FC>.

- Dhurandhar EJ, Allison DB, van Groen T, Kadish I (2013) Hunger in the Absence of Caloric Restriction Improves Cognition and Attenuates Alzheimer's Disease Pathology in a Mouse Model. *PLoS One* 8:8 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3614512&tool=pmcentrez&endertype=abstract> [Accessed August 5, 2014].
- Diano S, Farr S a, Benoit SC, McNay EC, da Silva I, Horvath B, Gaskin FS, Nonaka N, Jaeger LB, Banks W a, Morley JE, Pinto S, Sherwin RS, Xu L, Yamada K a, Sleeman MW, Tschöp MH, Horvath TL (2006) Ghrelin controls hippocampal spine synapse density and memory performance. *Nat Neurosci* 9:381–388 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16491079> [Accessed July 17, 2014].
- Drummond SPA, Bischoff-Grethe A, Dinges DF, Ayalon L, Mednick SC, Meloy MJV (2012) The Neural Basis of the Psychomotor Vigilance Task Psychomotor Vigilance Task. 28:1–6.
- Elliott R, Sahakian BJ, Matthews K, Bannerjea A, Rimmer J, Robbins TW (1997) Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)* 131:196–206.
- Ellis CM, Monk C, Simmons A, Lemmens G, Williams SCR, Brammer M, Bullmore E, Parkes JD (1999) Functional magnetic resonance imaging neuroactivation studies in normal subjects and subjects with the narcoleptic syndrome. *Actions of modafinil. J Sleep Res* 8:85–93.
- Epstein R (1980) In response: Defining creativity. *Behav Anal* 3:65 Available at: www.definingcreativity.com.
- Esposito R, Cilli F, Pieramico V, Ferretti A, Macchia A, Tommasi M, Saggino A, Ciavardelli D, Manna A, Navarra R, Cieri F, Stuppia L, Tartaro A, Sensi SL (2013) Acute Effects of Modafinil on Brain Resting State Networks in Young Healthy Subjects. *PLoS One* 8:1–10.
- European Medicines Agency (EMA) (2011) Assessment report for Modafinil.
- Evans SL, Dal Monte O, Noble P, Averbek BB (2014) Intranasal oxytocin effects on social cognition: A critique. *Brain Res* 1580:69–77 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2013.11.008>.
- Fachinformation Ritalin (Novartis) (2018) Fachinformation Ritalin 10mg.
- Fachinformation Vigil (TEVA) (2015) Fachinformation Vigil ® 100 mg / 200 mg. :1–5.
- Farah MJ, Illes J, Cook-Deegan R, Gardner H, Kandel E, King P, Parens E, Sahakian B, Wolpe PR (2004) Science and Society: Neurocognitive enhancement: what can we do and what should we do? *Nat Rev Neurosci* 5:421–425 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn1390>.
- Fass DM, Reis SA, Ghosh B, Hennig KM, Joseph NF, Zhao WN, Nieland TJF, Guan JS, Groves Kuhnle CE, Tang W, Barker DD, Mazitschek R, Schreiber SL, Tsai LH, Haggarty SJ (2013) Crebinostat: A novel cognitive enhancer that inhibits histone deacetylase activity and modulates chromatin-mediated neuroplasticity. *Neuropharmacology* 64:81–96 Available at:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.043>.

Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K (1997) Modafinil: An antinarcotic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry* 42:1181–1183.

Ferraro L, Tanganelli S, O'Connor WT, Antonelli T, Rambert F, Fuxe K (1996) The vigilance promoting drug modafinil decreases GABA release in the medial preoptic area and in the posterior hypothalamus of the awake rat: possible involvement of the serotonergic 5-HT₃ receptor. *Neurosci Lett* 220:5–8.

Ferré S (2008) An update on the mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine. *J Neurochem* 105:1067–1079.

Ferrini F, Salio C, Lossi L, Merighi A (2009) Ghrelin in central neurons. *Curr Neuropharmacol* 7:37–49 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2724662&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

Finke K, Dodds CM, Bublak P, Regenthal R, Baumann F, Manly T, Müller U (2010) Effects of modafinil and methylphenidate on visual attention capacity: A tva-based study. *Psychopharmacology (Berl)* 210:317–329.

Fond G, Micoulaud-Franchi JA, Brunel L, Macgregor A, Miot S, Lopez R, Richieri R, Abbar M, Lancon C, Repantis D (2015) Innovative mechanisms of action for pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *Psychiatry Res* 229:12–20 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2015.07.006>.

Forman MS, Trojanowski JQ, Lee VM (2004) Neurodegenerative diseases: a decade of discoveries paves the way for therapeutic breakthroughs. *Nat Med* 10:1055–1063.

Franke AG, Bagusat C, Rust S, Engel A, Lieb K (2014) Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 264:83–90.

Frenguelli BG (2013) Cognitive enhancers: Molecules, mechanisms and minds. *Neuropharmacology* 64:1 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.08.005>.

Froestl W, Muhs A, Pfeifer A (2014a) Cognitive enhancers (Nootropics). Part 1: Drugs interacting with receptors. Update 2014. *J Alzheimer's Dis* 41:961–1019.

Froestl W, Muhs A, Pfeifer A (2014b) Cognitive Enhancers (Nootropics). Part 2: Drugs Interacting with Enzymes. Update 2014. *J Alzheimer's Dis* 42:1–68.

Froestl W, Pfeifer A, Muhs A (2013) Cognitive enhancers (Nootropics). Part 3: Drugs interacting with targets other than receptors or enzymes. Disease-modifying drugs. *J Alzheimer's Dis* 34:1–114 Available at: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L368405038%0Ahttp://dx.doi.org/10.3233/JAD-121729%0Ahttp://rug.on.worldcat.org/atoztitles/link/?sid=EMBASE&issn=13872877&id=doi:10.3233%2FJAD-121729&atitle=Cognitive+enhancers+%28Noo>.

- Fukuyama F (2002) OUR POSTHUMAN FUTURE CONSEQUENCES OF THE BIOTECHNOLOGY. In: OUR POSTHUMAN FUTURE CONSEQUENCES OF THE BIOTECHNOLOGY REVOLUTION.
- Gahete MD, Córdoba-Chacón J, Kineman RD, Luque RM, Castaño JP (2011) Role of ghrelin system in neuroprotection and cognitive functions: Implications in Alzheimer's disease. *Peptides* 32:2225–2228.
- Gahete MD, Rubio A, Córdoba-Chacón J, Gracia-Navarro F, Kineman RD, Avila J, Luque RM, Castaño JP (2010) Expression of the ghrelin and neurotensin systems is altered in the temporal lobe of Alzheimer's disease patients. *J Alzheimers Dis* 22:819–828 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858966> [Accessed October 4, 2014].
- Gallo DA (2010) False memories and fantastic beliefs: 15 years of the DRM illusion. *Mem Cognit* 38:833–848 Available at: <http://www.springerlink.com/index/10.3758/MC.38.7.833>.
- Geng, J J; Soosman, S; Sun, Y; DiQuattro, N E; Stankevitch, B; Minzenberg MJ (2013) A Match Made by Modafinil: Probability Matching in Choice Decisions and Spatial Attention. *Psychologist* 26:194–198.
- Gilleen J, Michalopoulou PG, Reichenberg A, Drake R, Wykes T, Lewis SW, Kapur S (2014) Modafinil combined with cognitive training is associated with improved learning in healthy volunteers - A randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 24:529–539 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.01.001>.
- Glade MJ (2010) Caffeine-Not just a stimulant. *Nutrition* 26:932–938 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nut.2010.08.004>.
- Glanzer M, Cunitz AR (1966) Storage mechanisms in free recall. *Trans N Y Acad Sci* 30:1120–1129.
- Gomes S, Martins I, Fonseca a CRG, Oliveira CR, Resende R, Pereira CMF (2014) Protective effect of leptin and ghrelin against toxicity induced by amyloid- β oligomers in a hypothalamic cell line. *J Neuroendocrinol* 26:176–185 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24528254> [Accessed October 4, 2014].
- Gräff J, Tsai L-H (2013) The Potential of HDAC Inhibitors as Cognitive Enhancers. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53:311–330 Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pharmtox-011112-140216>.
- Granziera C, Hadjikhani N, Arzy S, Seeck M, Meuli R, Krueger G (2011) In-vivo magnetic resonance imaging of the structural core of the Papez circuit in humans. *Neuroreport* 22:227–231 Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00001756-201103300-00007>.
- Greely H (2008) Towards responsible use of cognitive- enhancing drugs by the healthy. *Nature* 456:702–705.
- Greene AJ (2000) Primacy Versus Recency in a Quantitative Model: Activity Is the Critical Distinction. *Learn Mem* 7:48–57 Available at:

<http://www.learnmem.org/cgi/doi/10.1101/lm.7.1.48>.

- Gruber T (2011) *Gedächtnis*. Verlag für Sozialwissenschaften, Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-531-92096-2>.
- Habibzadeh A, Alizadeh M, Malek A, Maghbooli L, Shoja M, M, Ghabili K (2011) Illicit methylphenidate use among Iranian medical students : prevalence and knowledge. *Drug Des Devel Ther*:71–76.
- Harris J (2009) Is it acceptable for people to take methylphenidate to enhance performance? Yes. *BMJ* 338 Available at: <http://www.bmj.com/content/338/bmj.b1955>.
- Harvanko A, Derbyshire KL, Schreiber LRN, and Grant JE (2015) The effect of self-regulated caffeine use on cognition in young adults. *J Clin Psychiatry* 55:391–393.
- Haskell CF, Kennedy DO, Wesnes KA, Scholey AB (2005) Cognitive and mood improvements of caffeine in habitual consumers and habitual non-consumers of caffeine. *Psychopharmacology (Berl)* 179:813–825.
- Heatherley S V., Hayward RC, Seers HE, Rogers PJ (2005) Cognitive and psychomotor performance, mood, and pressor effects of caffeine after 4, 6 and 8 h caffeine abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 178:461–470.
- Heinz A, Kipke R, Heimann H, Wiesing U (2012) Cognitive neuroenhancement: false assumptions in the ethical debate. *J Med Ethics* 38:372–375 Available at: <http://jme.bmj.com/lookup/doi/10.1136/medethics-2011-100041>.
- Hogervorst E, Bandelow S, Schmitt J, Jentjens R, Oliveira M, Allgrove J, Carter T, Gleeson M (2008) Caffeine improves physical and cognitive performance during exhaustive exercise. *Med Sci Sports Exerc* 40:1841–1851.
- Holloway K, Bennett T (2012) Prescription drug misuse among university staff and students: A survey of motives, nature and extent. *Drugs Educ Prev Policy* 19:137–144 Available at: <http://dx.doi.org/10.3109/09687637.2011.594114>.
- Husain M, Mehta MA (2011) Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci* 15:28–36 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2010.11.002>.
- Hwang S, Moon M, Kim S, Hwang L, Ahn KJ, Park S (2009) Neuroprotective effect of ghrelin is associated with decreased expression of prostate apoptosis response-4. *Endocr J* 56:609–617 Available at: http://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrj/56/4/609/_pdf.
- Hyman SE (2011) *Cognitive Enhancement: Promises and Perils*. Elsevier Inc. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.012>.
- IGES (2009) *DAK-Gesundheitsreport 2009*.
- Jellinger KA (2003) General aspects of neurodegeneration. In: *Advances in Research on Neurodegeneration: Volume 10* (Horowski R, Mizuno Y, Olanow CW, Poewe WH, Riederer P, Stoessl JA, Youdim MBH, eds), pp 101–144. Vienna: Springer Vienna. Available at: https://doi.org/10.1007/978-3-7091-0643-3_7.
- Jones BE (2008) Modulation of cortical activation and behavioral arousal by cholinergic and

- orexinergic systems. *Ann N Y Acad Sci* 1129:26–34.
- Jones R, Morris K, Nutt D (2007) Cognition Enhancers. *Science* (80-):1–44.
- Joo EY, Seo DW, Tae WS, Hong SB (2008) Effect of modafinil on cerebral blood flow in narcolepsy patients. *Sleep* 31:868–873 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2442416&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Kamimori GH, McLellan TM, Tate CM, Voss DM, Niro P, Lieberman HR (2015) Caffeine improves reaction time, vigilance and logical reasoning during extended periods with restricted opportunities for sleep. *Psychopharmacology (Berl)* 232:2031–2042.
- Kelley AM, Webb CM, Athy JR, Ley S, Gaydos S (2012) Cognition enhancement by modafinil: A meta-analysis. *Aviat Sp Environ Med* 83:685–690.
- Khajuria A, Khajuria A (2013) Effect of pharmacological enhancement on cognitive and clinical psychomotor performance of sleep-deprived doctors. *Int J Surg* 11:1143–1144.
- Kirchner H, Heppner KM, Tschöp MH (2012) Appetite Control Joost H-G, ed. 209:161–184 Available at: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-642-24716-3> [Accessed July 17, 2014].
- Klaassen EB, De Groot RHM, Evers EAT, Snel J, Veerman ECI, Ligtenberg AJM, Jolles J, Veltman DJ (2013) The effect of caffeine on working memory load-related brain activation in middle-aged males. *Neuropharmacology* 64:160–167 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.026>.
- Kluge M, Schüssler P, Dresler M, Schmidt D, Yassouridis A, Uhr M, Steiger A (2011) Effects of ghrelin on psychopathology, sleep and secretion of cortisol and growth hormone in patients with major depression. *J Psychiatr Res* 45:421–426 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20888580> [Accessed October 3, 2014].
- Koh MT, Rosenzweig-Lipson S, Gallagher M (2013) Selective GABAA 5 positive allosteric modulators improve cognitive function in aged rats with memory impairment. *Neuropharmacology* 64:145–152 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.023>.
- Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K (1999) Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 402:656–660.
- Kordt M (2015) DAK - Gesundheitsreport 2015. :183 Available at: https://www.dak.de/dak/download/Vollstaendiger_bundesweiter_Gesundheitsreport_2015-1585948.pdf.
- Korsnes MS, Magnussen S, Reinvang I (1996) Serial position effects in visual short-term memory for words and abstract spatial patterns. *Scand J Psychol* 37:62–73 Available at: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-9450.1996.tb00639.x> [Accessed August 23, 2017].
- Kuhman DJ, Joyner KJ, Bloomer RJ (2015) Cognitive performance and mood following ingestion of a theacrine-containing dietary supplement, caffeine, or placebo by young men and women. *Nutrients* 7:9618–9632.

- Kumar R (2008) Approved and investigational uses of modafinil: An evidence-based review. *Drugs* 68:1803–1839.
- Kunath N, Müller NCJ, Tonon M, Konrad BN, Pawlowski M, Kopczak A, Elbau I, Uhr M, Kühn S, Repantis D, Ohla K, Müller TD, Fernandez G, Tschöp M, Czisch M, Steiger A, Dresler M (2016) Ghrelin modulates encoding-related brain function without enhancing memory formation in humans. *Neuroimage* 142:465–473 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.07.016>.
- Kunath N, van Groen T, Allison DB, Kumar A, Dozier-Sharpe M, Kadish I (2015) Ghrelin agonist does not foster insulin resistance but improves cognition in an Alzheimer's disease mouse model. *Sci Rep* 5:11452 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/srep11452>.
- Lakhan SE, Kirchgessner A (2012) Prescription stimulants in individuals with and without attention deficit hyperactivity disorder: Misuse, cognitive impact, and adverse effects. *Brain Behav* 2:661–677.
- Langreth R (2002) Viagra for the brain. *Forbes*.
- Lanni C, Lenzken SC, Pascale A, Del Vecchio I, Racchi M, Pistoia F, Govoni S (2008) Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacol Res* 57:196–213.
- Larriviere D, Williams MA, Rizzo M, Bonnie RJ (2009) Responding to requests from adult patients for neuroenhancements: Guidance of the ethics, law and humanities committee. *Neurology* 73:1406–1412.
- Lee Y-S, Silva AJ (2009) The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:126–140 Available at: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn2572>.
- Li E, Kim Y, Kim S, Park S (2013) Ghrelin-induced hippocampal neurogenesis and enhancement of cognitive function are mediated independently of GH/IGF-1 axis: lessons from the spontaneous dwarf rats. *Endocr J* 60:1065–1075 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23774069>.
- Li E, Kim Y, Kim S, Sato T, Kojima M, Park S (2014) Ghrelin stimulates proliferation, migration and differentiation of neural progenitors from the subventricular zone in the adult mice. *Exp Neurol* 252:75–84 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2013.11.021>.
- Linssen AMW, Sambeth A, Vuurman EFPM, Riedel WJ (2014) Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies. *Int J Neuropsychopharmacol* 17:961–977 Available at: <http://ijnp.oxfordjournals.org/content/17/6/961.abstract>.
- Linssen AMW, Vuurman EFPM, Sambeth A, Riedel WJ (2012) Methylphenidate produces selective enhancement of declarative memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 221:611–619.
- Looby A, Earleywine M (2013) Expectation to receive methylphenidate enhances subjective arousal but not cognitive performance. 19:433–444.
- Lynch G, Palmer LC, Gall CM (2011) The likelihood of cognitive enhancement. *Pharmacol*

- Biochem Behav 99:116–129 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2010.12.024>.
- Lyon J (2017) Chess Study Revives Debate Over Cognition-Enhancing Drugs. JAMA:E1–E3.
- Mache S, Eickenhorst P, Vitzthum K, Klapp BF, Groneberg DA (2012) Cognitive-enhancing substance use at German universities : frequency , reasons and gender differences. Wiener Medizinische Wochenschrift:262–271.
- Maher B (2008) Poll results: look who's doping. Nature 452:674–675.
- Malik S, McGlone F, Bedrossian D, Dagher A (2008) Ghrelin Modulates Brain Activity in Areas that Control Appetitive Behavior. Cell Metab 7:400–409.
- Mandal J, Ponnambath DK, Parija SC (2016) Utilitarian and deontological ethics in medicine. Trop Parasitol 6:5–7 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4778182/>.
- Marchant NL, Kamel F, Echlin K, Grice J, Lewis M, Rusted JM (2009) Modafinil improves rapid shifts of attention. Psychopharmacology (Berl) 202:487–495.
- Mayeux R (2003) EPIDEMIOLOGY OF NEURODEGENERATION. Annu Rev Neurosci 26:81–104 Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.neuro.26.043002.094919>.
- Mehta M a, Owen a M, Sahakian BJ, Mavaddat N, Pickard JD, Robbins TW (2000) Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. J Neurosci 20:RC65.
- Mercedes Perez-Rodriguez M, Mahon K, Russo M, Ungar AK, Burdick KE (2015) Oxytocin and social cognition in affective and psychotic disorders. Eur Neuropsychopharmacol 25:265–282 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.07.012>.
- Mereu M, Bonci A, Newman AH, Tanda G (2013) The neurobiology of modafinil as an enhancer of cognitive performance and a potential treatment for substance use disorders. Psychopharmacology (Berl) 229:415–434.
- Middendorff E, Poskowsky J, Becker K (2015) Formen der Stresskompensation und Leistungssteigerung bei Studierenden Forum Hochschule.
- Minzenberg MJ, Carter CS (2008) Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. Neuropsychopharmacology 33:1477–1502 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17712350>.
- Moon M, Cha M-Y, Mook-Jung I (2014) Impaired hippocampal neurogenesis and its enhancement with ghrelin in 5XFAD mice. J Alzheimers Dis 41:233–241 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24583405> [Accessed October 4, 2014].
- Moon M, Kim S, Hwang L, Park S (2009) Ghrelin regulates hippocampal neurogenesis in adult mice. Endocr J 56:525–531 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19506321>.
- Morris JS, Dolan RJ (2001) Involvement of human amygdala and orbitofrontal cortex in hunger-enhanced memory for food stimuli. J Neurosci 21:5304–5310 Available at:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11438606>.
- Morris K (2008) Experts urge smart thinking on cognitive enhancers. *Lancet Neurol* 7:476–477.
- Müller TD et al. (2015) Ghrelin. *Mol Metab* 4:437–460.
- Müller U, Rowe JB, Rittman T, Lewis C, Robbins TW, Sahakian BJ (2013) Effects of modafinil on non-verbal cognition, task enjoyment and creative thinking in healthy volunteers. *Neuropharmacology* 64:490–495 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.009>.
- Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R, Bublak P (2004) Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology (Berl)* 177:161–169.
- Nehlig A (2010) Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzheimer's Dis* 20.
- Nehlig A, Boyet S (2000) Dose-response study of caffeine effects on cerebral functional activity with a specific focus on dependence. *Brain Res* 858:71–77.
- Nehlig A, Daval JL, Debry G (1992) Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Res Rev* 17:139–170.
- Olszewski PK, Schiöth HB, Levine AS (2008) Ghrelin in the CNS: from hunger to a rewarding and memorable meal? *Brain Res Rev* 58:160–170 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2494866&tool=pmcentrez&endertype=abstract> [Accessed September 29, 2014].
- Pardilla-Delgado E, Payne JD (2017) The Deese-Roediger-McDermott (DRM) Task: A Simple Cognitive Paradigm to Investigate False Memories in the Laboratory. *J Vis Exp* Available at: <http://www.jove.com/video/54793/the-deese-roediger-mcdermott-drm-task-simple-cognitive-paradigm-to>.
- Pelligrino DA, Xu HL, Vetri F (2010) Caffeine and the control of cerebral hemodynamics. *J Alzheimer's Dis* 20:1–16.
- Pringle A, Browning M, Parsons E, Cowen PJ, Harmer CJ (2013) Early markers of cognitive enhancement: Developing an implicit measure of cognitive performance. *Psychopharmacology (Berl)* 230:631–638.
- Proto C, Romualdi D, Cento RM, Spada RS, Di Mento G, Ferri R, Lanzone A (2006) Plasma levels of neuropeptides in Alzheimer's disease. *Gynecol Endocrinol* 22:213–218 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16723308> [Accessed October 4, 2014].
- Qu W-M, Huang Z-L, Xu X-H, Matsumoto N, Urade Y (2008) Dopaminergic D1 and D2 receptors are essential for the arousal effect of modafinil. *J Neurosci* 28:8462–8469.
- Ragan CI, Bard I, Singh I (2013) What should we do about student use of cognitive enhancers? An analysis of current evidence. *Neuropharmacology* 64:588–595 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.016>.
- Randall DC, Viswanath A, Bharania P, Elsabagh SM, Hartley DE, Shneerson JM, File SE

- (2005) Does Modafinil Enhance Cognitive Performance in Young Volunteers Who Are Not Sleep-Deprived? *J Clin Psychopharmacol* 25:175–179 Available at: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00004714-200504000-00011>.
- Reitz C, Mayeux R (2014) Alzheimer disease: Epidemiology, Diagnostic Criteria, Risk Factors and Biomarkers. *Biochem Pharmacol* 88:640–651.
- Repantis D, Schlattmann P, Laisney O, Heuser I (2010) Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review. *Pharmacol Res* 62:187–206.
- Ribeiro LF, Catarino T, Santos SD, Benoist M, van Leeuwen JF, Esteban J a, Carvalho AL (2014) Ghrelin triggers the synaptic incorporation of AMPA receptors in the hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111:E149-58 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3890894&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed September 11, 2014].
- Ruxton CHS (2008) The impact of caffeine on mood, cognitive function, performance and hydration: A review of benefits and risks. *Nutr Bull* 33:15–25.
- Sahakian B, Morein-zamir S (2007) Professor 's little helper. *Nature* 450:1157–1159.
- Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M (2012) Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem* 151:119–128 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22041973> [Accessed October 4, 2014].
- Schabram I, Henkel K, Shali SM, Dietrich C, Schmaljohann J, Winz O, Prinz S, Rademacher L, Neumaier B, Felzen M, Kumakura Y, Cumming P, Mottaghy FM, Gründer G, Vernaleken I (2014) Acute and Sustained Effects of Methylphenidate on Cognition and Presynaptic Dopamine Metabolism: An [18F]FDOPA PET Study. *J Neurosci* 34:14769–14776 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25355228>.
- Schmid DA, Held K, Ising M, Uhr M, Weikel J, Steiger A (2005) Ghrelin stimulates appetite, imagination of food, GH, ACTH, and cortisol, but does not affect leptin in normal controls. *Neuropsychopharmacology* 30:1187–1192 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15688086> [Accessed October 4, 2014].
- Schöne-seifert B, Talbot D, Opolka U, Ach JS (2008) Neuro-Enhancement - Ethik vor neuen Herausforderungen.
- Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ (2013) Modafinil effects on cognition and emotion in schizophrenia and its neurochemical modulation in the brain. *Neuropharmacology* 64:168–184 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.07.011>.
- Sherman SM, Buckley TP, Baena E, Ryan L (2016) Caffeine Enhances Memory Performance in Young Adults during Their Non-optimal Time of Day. *Front Psychol* 7:1764 Available at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2016.01764>.
- Shineman DW, Carman AJ, Dacks PA, Lane RF, Fillit HM (2013) Progress in novel cognitive enhancers for cognitive aging and Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther* 5:45 Available at: <http://alzres.biomedcentral.com/articles/10.1186/alzrt209>.

- Siewert U, Fendrich K, Doblhammer-Reiter G, Scholz RD, Schuff-Werner P, Hoffmann W (2010) Versorgungsepidemiologische Auswirkungen des demografischen Wandels in Mecklenburg-Vorpommern. *Dtsch Arztebl* 107:7.
- Skovronsky DM, Lee VM-Y, Trojanowski JQ (2006) NEURODEGENERATIVE DISEASES: New Concepts of Pathogenesis and Their Therapeutic Implications. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 1:151–170 Available at: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev.pathol.1.110304.100113>.
- Sloane HN, Endo GT, Della-Piana GM (1980) Creative behavior. *Behav Anal* 3:11–21 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2741813&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
- Smith A (2002) Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem Toxicol* 40:1243–1255.
- Smith ME, Farah MJ (2011) Are prescription stimulants “smart pills”? *Psychon Bull Rev* 137:717–741.
- Spencer S, Miller A, Andrews Z (2013) The Role of Ghrelin in Neuroprotection after Ischemic Brain Injury. *Brain Sci* 3:344–359 Available at: <http://www.mdpi.com/2076-3425/3/1/344/>.
- Spitznagel MB, Benitez A, Updegraff J, Potter V, Alexander T, Glickman E, Gunstad J (2010) Serum ghrelin is inversely associated with cognitive function in a sample of non-demented elderly. *Psychiatry Clin Neurosci* 64:608–611.
- Statistisches Bundesamt (2017) Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren von 1950 bis 2060. Available at: <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/273406/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-bei-geburt--in-deutschland-nach-geschlecht/>.
- Steiger A, Dresler M, Schüssler P, Kluge M (2011) Ghrelin in mental health, sleep, memory. *Mol Cell Endocrinol* 340:88–96 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21349316> [Accessed October 4, 2014].
- Stoyanova II (2014) Ghrelin: A link between aging, metabolism and neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis* Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0969996114002575> [Accessed August 28, 2014].
- Stoyanova II, Le Feber J (2014) Ghrelin accelerates synapse formation and activity development in cultured cortical networks. *BMC Neurosci* 15:49 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3998954&tool=pmcentrez&rendertype=abstract> [Accessed October 4, 2014].
- Synofzik M (2009) Ethically justified, clinically applicable criteria for physician decision-making in psychopharmacological enhancement. *Neuroethics* 2:89–102.
- Talbot M (2009) Can a daily pill really boost your brain power? *Obs* Available at: <https://www.theguardian.com/science/2009/sep/20/neuroenhancers-us-brain-power-drugs>.

- Thier R, Gresser U (2017) Methylphenidate Misuse in Adults: Survey of 414 Primary Care Physicians in Germany and Comparison with the Literature. *J Behav Brain Sci* 07:180–209 Available at: <http://www.scrip.org/journal/doi.aspx?DOI=10.4236/jbbs.2017.74015>.
- Tricco AC, Soobiah C, Berliner S, Ho JM, Ng CH, Ashoor HM, Chen MH, Hemmelgarn B, Straus SE (2013) Efficacy and safety of cognitive enhancers for patients with mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 185:1393–1401 Available at: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3826344&tool=pmcentrez&endertype=abstract>.
- Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML (2000) Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 407:908–913 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11057670>.
- Tune LE (2001) Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *J Clin Psychiatry* 62:11–14.
- Turner DC, Robbins TW, Clark L, Aron AR, Dowson J, Sahakian BJ (2003) Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 165:260–269 Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-002-1250-8>.
- Ullrich S, de Vries YC, Kühn S, Repantis D, Dresler M, Ohla K (2015) Feeling smart: Effects of caffeine and glucose on cognition, mood and self-judgment. *Physiol Behav* 151:629–637 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2015.08.028>.
- Van Damme I (2013) Mood and the DRM paradigm: An investigation of the effects of valence and arousal on false memory. *Q J Exp Psychol* 66:1060–1081 Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/17470218.2012.727837>.
- Veroniki AA, Straus SE, Ashoor HM, Hamid JS, Hemmelgarn BR, Holroyd-Leduc J, Majumdar SR, McAuley G, Tricco AC (2016) Comparative safety and effectiveness of cognitive enhancers for Alzheimer’s dementia: protocol for a systematic review and individual patient data network meta-analysis. *BMJ Open* 6:e010251 Available at: <http://bmjopen.bmj.com/content/6/1/e010251.full>.
- Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ, Telang F, Logan J, Wong C, Ma J, Pradhan K, Benveniste H, Swanson JM (2008) Methylphenidate decreased the amount of glucose needed by the brain to perform a cognitive task. *PLoS One* 3:1–7.
- Volkow ND, Wang G, Fowler JS, Logan J, Gerasimov M, Maynard L, Ding Y, Gatley SJ, Gifford A, Franceschi D (2001) Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain. *J Neurosci* 21:RC121.
- Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, Gatley SJ, Logan J, Ding YS, Hitzemann R, Pappas N (1998) Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry* 155:1325–1331.
- Wade L, Forlini C, Racine E (2014) Generating genius: how an Alzheimer’s drug became considered a ‘cognitive enhancer’ for healthy individuals. *BMC Med Ethics* 15:37 Available at: <http://bmcmethics.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6939-15-37>.
- Warburton DM (1995) Effects of caffeine on cognition and mood without caffeine abstinence. *Psychopharmacology (Berl)* 119:66–70.

- Ward RJ, Dexter DT, Crichton RR (2015) Ageing, neuroinflammation and neurodegeneration. *Front Biosci (Schol Ed)* 7:189—204 Available at: <https://doi.org/10.2741/s433>.
- Watters PA, Martin F, Schreter Z (1997) Caffeine and Cognitive Performance : The Nonlinear Yerkes Dodson Law. 12:249–257.
- Weikel JC, Wichniak A, Ising M, Brunner H, Friess E, Held K, Mathias S, Schmid DA, Uhr M, Steiger A (2003) Ghrelin promotes slow-wave sleep in humans. *Am J Physiol Metab* 284:E407–E415 Available at: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpendo.00184.2002>.
- Wiedmer P, Nogueiras R, Broglio F, D'Alessio D, Tschöp MH (2007) Ghrelin, obesity and diabetes. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:705–712 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17893689> [Accessed October 4, 2014].
- Wierzejska R (2016) Can coffee consumption lower the risk of Alzheimer's disease and Parkinson's disease? A literature review. *Arch Med Sci* 13:507–514 Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420628/pdf/AMS-13-28680.pdf>.
- Wirtz MA (2014) Dorsch - Lexikon der Psychologie.
- Woolley JD, Chuang B, Lam O, Lai W, O'Donovan A, Rankin KP, Mathalon DH, Vinogradov S (2014) Oxytocin administration enhances controlled social cognition in patients with schizophrenia. *Psychoneuroendocrinology* 47:116–125 Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.024>.
- Wren AM, Seal LJ, Cohen MA, Brynes AE, Frost GS, Murphy KG, Dhillo WS, Ghatei MA, Bloom SR (2001) Ghrelin enhances appetite and increases food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1483–1486.
- Wyss-Coray T (2016) Ageing, neurodegeneration and brain rejuvenation. 539:180–186.
- Zhao Z, Liu H, Xiao K, Yu M, Cui L, Zhu Q, Zhao R, Li G-D, Zhou Y (2014) Ghrelin administration enhances neurogenesis but impairs spatial learning and memory in adult mice. *Neuroscience* 257:175–185 Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24211302> [Accessed October 4, 2014].

Eidesstattliche Versicherung

Tonon, Matthias Emanuel

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Die Wirkung von Ghrelin, Koffein, Methylphenidat und Modafinil als
kognitive Enhancer

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel
bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd
übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter
Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher
oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines
akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 25.05.2019

Ort, Datum

Matthias Emanuel Tonon

Unterschrift Doktorand